This is a digital copy of a book that was preserved for generations on library shelves before it was carefully scanned by Google as part of a project to make the world's books discoverable online.

It has survived long enough for the copyright to expire and the book to enter the public domain. A public domain book is one that was never subject to copyright or whose legal copyright term has expired. Whether a book is in the public domain may vary country to country. Public domain books are our gateways to the past, representing a wealth of history, culture and knowledge that's often difficult to discover.

Marks, notations and other marginalia present in the original volume will appear in this file - a reminder of this book's long journey from the publisher to a library and finally to you.

Usage guidelines

Google is proud to partner with libraries to digitize public domain materials and make them widely accessible. Public domain books belong to the public and we are merely their custodians. Nevertheless, this work is expensive, so in order to keep providing this resource, we have taken steps to prevent abuse by commercial parties, including placing technical restrictions on automated querying.

We also ask that you:

+ *Make non-commercial use of the files* We designed Google Book Search for use by individuals, and we request that you use these files for personal, non-commercial purposes.
+ *Refrain from automated querying* Do not send automated queries of any sort to Google's system: If you are conducting research on machine translation, optical character recognition or other areas where access to a large amount of text is helpful, please contact us. We encourage the use of public domain materials for these purposes and may be able to help.
+ *Maintain attribution* The Google "watermark" you see on each file is essential for informing people about this project and helping them find additional materials through Google Book Search. Please do not remove it.
+ *Keep it legal* Whatever your use, remember that you are responsible for ensuring that what you are doing is legal. Do not assume that just because we believe a book is in the public domain for users in the United States, that the work is also in the public domain for users in other countries. Whether a book is still in copyright varies from country to country, and we can't offer guidance on whether any specific use of any specific book is allowed. Please do not assume that a book's appearance in Google Book Search means it can be used in any manner anywhere in the world. Copyright infringement liability can be quite severe.

About Google Book Search

Google's mission is to organize the world's information and to make it universally accessible and useful. Google Book Search helps readers discover the world's books while helping authors and publishers reach new audiences. You can search through the full text of this book on the web at `http://books.google.com/`

Informazioni su questo libro

Si tratta della copia digitale di un libro che per generazioni è stato conservata negli scaffali di una biblioteca prima di essere digitalizzato da Google nell'ambito del progetto volto a rendere disponibili online i libri di tutto il mondo.

Ha sopravvissuto abbastanza per non essere più protetto dai diritti di copyright e diventare di pubblico dominio. Un libro di pubblico dominio è un libro che non è mai stato protetto dal copyright o i cui termini legali di copyright sono scaduti. La classificazione di un libro come di pubblico dominio può variare da paese a paese. I libri di pubblico dominio sono l'anello di congiunzione con il passato, rappresentano un patrimonio storico, culturale e di conoscenza spesso difficile da scoprire.

Commenti, note e altre annotazioni a margine presenti nel volume originale compariranno in questo file, come testimonianza del lungo viaggio percorso dal libro, dall'editore originale alla biblioteca, per giungere fino a te.

Linee guide per l'utilizzo

Google è orgoglioso di essere il partner delle biblioteche per digitalizzare i materiali di pubblico dominio e renderli universalmente disponibili. I libri di pubblico dominio appartengono al pubblico e noi ne siamo solamente i custodi. Tuttavia questo lavoro è oneroso, pertanto, per poter continuare ad offrire questo servizio abbiamo preso alcune iniziative per impedire l'utilizzo illecito da parte di soggetti commerciali, compresa l'imposizione di restrizioni sull'invio di query automatizzate.

Inoltre ti chiediamo di:

+ *Non fare un uso commerciale di questi file* Abbiamo concepito Google Ricerca Libri per l'uso da parte dei singoli utenti privati e ti chiediamo di utilizzare questi file per uso personale e non a fini commerciali.

+ *Non inviare query automatizzate* Non inviare a Google query automatizzate di alcun tipo. Se stai effettuando delle ricerche nel campo della traduzione automatica, del riconoscimento ottico dei caratteri (OCR) o in altri campi dove necessiti di utilizzare grandi quantità di testo, ti invitiamo a contattarci. Incoraggiamo l'uso dei materiali di pubblico dominio per questi scopi e potremmo esserti di aiuto.

+ *Conserva la filigrana* La "filigrana" (watermark) di Google che compare in ciascun file è essenziale per informare gli utenti su questo progetto e aiutarli a trovare materiali aggiuntivi tramite Google Ricerca Libri. Non rimuoverla.

+ *Fanne un uso legale* Indipendentemente dall'utilizzo che ne farai, ricordati che è tua responsabilità accertati di farne un uso legale. Non dare per scontato che, poiché un libro è di pubblico dominio per gli utenti degli Stati Uniti, sia di pubblico dominio anche per gli utenti di altri paesi. I criteri che stabiliscono se un libro è protetto da copyright variano da Paese a Paese e non possiamo offrire indicazioni se un determinato uso del libro è consentito. Non dare per scontato che poiché un libro compare in Google Ricerca Libri ciò significhi che può essere utilizzato in qualsiasi modo e in qualsiasi Paese del mondo. Le sanzioni per le violazioni del copyright possono essere molto severe.

Informazioni su Google Ricerca Libri

La missione di Google è organizzare le informazioni a livello mondiale e renderle universalmente accessibili e fruibili. Google Ricerca Libri aiuta i lettori a scoprire i libri di tutto il mondo e consente ad autori ed editori di raggiungere un pubblico più ampio. Puoi effettuare una ricerca sul Web nell'intero testo di questo libro da `http://books.google.com`

LO SPERIMENTALE

GIORNALE MEDICO

—

SEZIONE BIOLOGICA

Cpl III - 5 Fufili H

LO SPERIMENTALE

GIORNALE MEDICO

COMITATO DI DIREZIONE:

BAJARDI Prof. Daniele — BANTI Prof. Guido
BUFALINI Prof. Giovanni — CHIARUGI Prof. Giulio
COLZI Prof. Francesco — FANO Prof. Giulio — FILIPPI Prof. Angiolo
GROCCO Prof. Pietro — LUSTIG Prof. Alessandro — MYA Prof. Giuseppe
PELLIZZARI Prof. Celso — PESTALOZZA Prof. Ernesto
ROSTER Prof. Giorgio

Anno XLIX

SEZIONE BIOLOGICA

FIRENZE
STABILIMENTO TIPOGRAFICO FIORENTINO
Via San Gallo, 33

1895

Proprietà letteraria

Laboratorio di Medicina Legale in Firenze, diretto dal Prof. A. Filippi.

DOTT. **LORENZO BORRI**, AJUTO.

CONTRIBUTO ALLO STUDIO

DEL MECCANISMO D'INTOSSICAZIONE

PER QUEI VELENI CHE CONTRAGGONO UNA COMBINAZIONE CHIMICA CON LA MATERIA COLORANTE DEL SANGUE.[1]

Il reperto anatomo-patologico dell'asfissia, sia questa di ragion meccanica o di natura tossica, è, come è noto, nelle sue condizioni essenziali costantemente identico. Se, data una cotale identità, è logico ammettere che esista una stretta analogia nella indole della azione perturbatrice, pure noi non siamo ancora giunti a tal punto da poterci formare una esatta idea sulla intima essenza di questa causa. Una via per risalire ad una tale indagine possiamo aprircela soltanto prendendo in esame quei fatti clinici comuni a tutte le asfissie che nel loro insieme ne rivelano la fisiopatologia. Una accurata analisi portata sui più spiccati sintomi riferibili ai principali sistemi organici ha schiarito in parte la oscurità del problema, in quanto è riuscita a mettere in evidenza come la maggior parte di quei fenomeni riconosca la sua ragion d'essere, piuttosto che in una deficienza di O, in un accumulo di CO_2 nel sangue: di tal natura sarebbero tutti i fatti di indole irritativa sul cuore, (ed in genere su tutto quanto il sistema circolatorio), sul centro respiratorio, sulla fibra muscolare, ecc.[2] Se a questo si aggiunge che con re-

---

[1] Estratto dalla Tesi presentata per l'abilitazione alla libera docenza in Medicina legale nel R. Istituto di Studi superiori in Firenze.

[2] PELLACANI, *Sulla fisiopatologia generale delle asfissie.* (Collezione italiana di letture sulla medicina, Serie III, 1883.)

centi indagini esperimentali Ottolenghi[1] ha potuto dimostrare come si possa giungere a provocare la sindrome fenomenica classica dell' asfissia injettando, entro le vene degli animali, piccola quantità del sangue tolto da animali della stessa specie resi in precedenza asfittici con dei mezzi meccanici, sembra che unicamente per comodità di designazione si possa mantenere la distinzione delle asfissie in tossiche e non tossiche proposta già da tempo dal Dreyfus-Brisac,[2] dal momento che anche le seconde rispecchierebbero prevalentemente l' insieme degli effetti di un rapido intossicamento. Forse a sostenere la ipotesi che alla produzione dei fatti asfittici abbia influenza precipua il difetto di O, han valso in gran parte le interpretazioni che sono state date del meccanismo di produzione di quelle asfissie che derivano dall' influenza dei così detti veleni del sangue, e segnatamente di quelli che contraggono una combinazione chimica con la emoglobina. È noto come sia stato sostenuto che per la formazione della *carbo-ossiemoglobina* (Hoppe Seyler), della *emoglobina ossiazotica* (Hermann), della *emoglobina cianidrica* (Preyer), della *emoglobina solfidrica* (Preyer-Pellacani), della *emoglobina acetilenica* (Liebreich-Bishow), combinazioni queste tutte nelle quali l' O viene sostituito dal gruppo elementare della sostanza tossica corrispondente, si determini un profondo turbamento della ematosi, venendo per la formazione di quelle energiche combinazioni chimiche frustrati gli effetti della respirazione esterna.

Ora, non v' ha alcun dubbio sulla verità del fatto della produzione *in vitro* di queste combinazioni emoglobiniche, per la cui essenza chimica depone la possibilità di ottenerne la cristallizzazione; ma lo stesso non accade, nè in ogni caso, nè sempre entro l' organismo. Prima di tutto va notato che la formazione della *emoglobina ossiazotica* ha un valore puramente teorico; poichè, potendo essa avvenire unicamente al di fuori della presenza dell' O, nelle contingenze pratiche il protossido di azoto agisce in condizioni tali da andar soggetto ad una

---

[1] Ottolenghi, *La tossicità del sangue asfittico.* (Rif. medica, n. 106, 1894.)
[2] Dreyfus-Brisac, *De l'asphyxie non toxique.* (Thèse de Paris, 1883.)

immediata iperossidazione. Relativamente all' *acetilene*, Brociner, [1] e poi Malvoz [2] hanno dimostrato che, quand' anche si voglia ammettere la formazione di una combinazione di esso con la emoglobina, tale combinazione ha da ritenersi come eminentemente instabile, e che il meccanismo della intossicazione per acetilene in niente differisce da quello degli altri carburi gassosi.

Allo stato attuale della questione non è inopportuno il riprender in esame, sulla scorta degli studii già noti e di alcuni nuovi dati esperimentali, l' argomento del meccanismo di intossicazione per i così detti veleni emoglobinici, allo scopo di cerziorarci se e fino a qual punto sia giustificata la ipotesi che essi dispieghino una prevalente azione sul sangue, o se non piuttosto sia il caso di asssegnar loro un posto differente da quello che essi hanno fino ad ora occupato in tossicologia.

*
* *

Non è inutile a questo proposito riepilogare le indagini fatte sull' azione tossica dell' acido cianidrico, perchè così potremo raccogliere dei dati importanti per le conclusioni che facilmente si possono far derivare dai confronti che verremo ad istituire. Nè d' altra parte questo studio è superfluo, dal momento che, anche nei più recenti ed autorevoli Trattati di Tossicologia, l' acido cianidrico figura tra i veleni del sangue. Non v' ha dubbio alcuno che i composti del cianogeno esercitino *in vitro* una azione diretta sulla materia colorante del sangue. Hoppe Seyler, [3] a dir il vero, non vide nulla di nuovo esaminando allo spettroscopio delle soluzioni emoglobiniche influenzate dall' acido cianidrico: Preyer [4] però osservò che, se la soluzione sanguigna mescolata con del cianuro di potassio veniva abbandonata per un certo tempo alla temperatura del-

---

[1] Brociner, *Sur la toxicité de l'Acétylene.* (V. Travaux du Laboratoire de Toxicologie de Paris, 1891.)

[2] Malvoz, *Combinaison de l'acétylene avec l'hémoglobine.* (Ann. de la Soc. de méd. leg. de Belgique, Déc. 1893.)

[3] Hoppe Seyler, *Ueber die Ursache der Giftigkeit der Blausäure.* (Arch. f. pathol. Anatomie, Bd. 38, 1867.)

[4] Preyer, *Die Ursache der Giftigkeit des Cyankalium und der Blausäure.* (Arch. f. pathol. Anatomie, Bd. 40, 1867.)

l'ambiente, ovvero se la si riscaldava fino alla temperatura del corpo umano, allora le due strie di assorbimento della ossiemoglobina scomparivano ed a poco a poco venivano ad esser sostituite da un'unica banda che ricordava quella della emoglobina ridotta, ma che, se ben si osservava, era di quella più spostata verso il lato violetto dello spettro. Preyer mise questa modificazione dello spettro alla dipendenza della formazione di un composto del cianogeno con la emoglobina ossigenata e lo indicò con il nome di *cianuro di ossiemoglobina*. Siccome poi questa unica stria di assorbimento Hoppe Seyler [1] potè in seguito verificarla mescolando del cianuro di potassio con una soluzione alcalina di ematina, così esso venne nell'avviso che non si trattasse in definitiva altro che di un *cianuro di ematina;* e questo concetto sostennero anche Hofmann [2] e Linossier: [3] Kobert [4] invece è d'avviso che il cianogeno si combini con la metaemoglobina formando la *cianometaemoglobina*. Gli studii recentissimi di Richter [5] e di Szigeti [6] hanno dimostrato che in realtà il cianogeno forma con la materia colorante del sangue sempre un unico ed identico composto, il *cianidrato di ematina* (cianematina). Ciò peraltro non dimostra affatto che questa combinazione avvenga anche nel sangue circolante. Belky, [7] osservando allo spettroscopio il sangue circolante entro i vasi dell'orecchio dei conigli ai quali aveva fatto una iniezione sottocutanea di acido cianidrico e che presentavano i fenomeni classici dell'avvelenamento, null'altro vide che le due strie dell'ossiemoglobina anche du-

---

[1] Hoppe Seyler, *Handbuch der physiologischen und pathologischen chemischen Analyse.* (V Auflage, Berlin, 1883, pag. 210.)

[2] Hofmann, *Zur Kenntniss der Befunde nach Cyankaliumvergiftung.* (Wien. med. Wochenschr., n. 45-46, 1876.)

[3] Linossier, *Sur une combinaison de l'hématine avec le bioxyde d'azote.* (Lyon méd., vol. 55, 1887.)

[4] Kobert, *Ueber Cyanmethämoglobin und den Nachweis der Blausäure.* (Stuttgart, 1891.)

[5] Richter, *Ueber Cyanvergiftung.* (Prager med. Wochenschr., n. 9, 10, 11, 1894.)

[6] Szigeti, *Ueber Cyanhämatin.* (Vierteljahrschr. f. ger. med. Dritte Folge, Bd. VI, S. H., 1893.)

[7] Belky, *Beiträge zur Kenntniss der Wirkung der gasförmigen Giften.* (Virch. Arch. f. pathol. Anat., Bd. 106, 1886.)

rante le fasi agoniche. Lo stesso resultato ottenne Szigeti eseguendo l'esame spettroscopico del sangue circolante nei vasi del fondo dell'occhio dei conigli bianchi, avvelenati con acido cianidrico, servendosi di uno spettroscopio a visione diretta con annesso un oftalmoscopio. Questi fatti dovrebbero distogliere la nostra attenzione dal considerare come riferibile alle modificazioni indotte dal cianogeno nel sangue, il meccanismo di azione di questa sostanza tossica. Senonchè, la rutilanza del sangue nell'avvelenamento cianidrico, nota fino dalle classiche esperienze del Bernard, potrebbe indurci a concepire per criterii di analogia ipotesi analoghe a quelle che mirano a spiegare il meccanismo di intossicazione per CO. Però, non sembra che la rutilanza del sangue nell'avvelenamento cianidrico sia un reperto tanatoscopico così costante come già da tempo Casper [1] e recentemente Kobert [2] affermano: e valgano a questo proposito le osservazioni di Hofmann, [3] di Strassmann [4] di Tolmatscheff, [5] di Richter [6] e di Szigeti. [7]

La ragione del fenomeno non va cercata nè nella iperalcalescenza del sangue, come Hofmann riteneva, nè nella formazione del cianidrato di ematina [cianometaemoglobina del Kobert] (fatto questo che potrà semmai invocarsi per intendere la colorazione rutilante della mucosa gastrica e del contenuto stomacale nell'avvelenamento per cianuro di potassio), ma sibbene nell'accumulo di O nel sangue, come già sul principio aveva ritenuto Hoppe Seyler, sia che ciò sia conseguenza di una combinazione più intima dell'O con l'emoglobina per effetto dell'azione dell'acido cianidrico [Gaethgens, [8] Hiller u. Wa-

---

[1] Casper-Liman, *Handbuch der gerichtlichen medicin.* (Berlin, 1889.)

[2] Loc. cit.

[3] Hofmann, *Lehrbuch der gerichtlichen medicin.* (VI Auflage, 1893, pag. 706.)

[4] Strassmann, *Vergiftung durch Alcalien, insbesondere durch Cyankalium.* (Verhandlungen des X intern. med. Congr. in Berlin, 1891, V. 17, Abth. 1.)

[5] Tolmatscheff, *Einige Bemerkungen über die Wirkung von Cyanquecksilber auf den thierischen Organismus.* (Hoppe Seyler med. chem. Untersuch., H. 2, 1887.)

[6] Loc. cit.

[7] Loc. cit.

[8] Gaethgens, *Zur Lehre der Blausäurevergiftung.* (Hoppe Seyler med. chem. Untersuch., H. 3, 1868.)

gner];[1] sia che i tessuti organici per un'azione specifica sovra di essi dispiegata dall'HCN sieno resi impotenti ad assumere l'O dal sangue [Geppert,[2] Strassmann].[3] — Certo è che le ossidazioni organiche vengono nell'avvelenamento per HCN diminuite, e di ciò dà la riprova la comparsa nel sangue di prodotti di incompleta combustione, quali l'acido lattico ed il glucosio [Zillessen].[4] — Talchè, intesa così la ragione della rutilanza del sangue nell'avvelenamento cianico, non sussiste motivo alcuno per continuare a considerare il cianogeno ed i suoi composti come dei veleni del sangue; ma occorre trovare la maniera di intendere il meccanismo di produzione di quelle modificazioni anatomo-patologiche che rinvengonsi negli individui che soccombettero all'avvelenamento cianidrico, le quali non sono altro che quelle delle morti per comune asfissia.

Le ipotesi emesse per intendere il meccanismo di azione dell'HCN, muovendo dalla osservazione della rapidità con la quale la sostanza tossica agisce, presero di mira prevalentemente gli effetti del veleno sul sistema nervoso. — La ipotesi della natura ematica di questa azione tossica costituisce un episodio intermedio, che si iniziò con Hufeland,[5] riprendendo più tardi vigore la ipotesi nervosa, alla quale Preyer[6] con una serie di belle ricerche dette validissimo sostegno. — Però Preyer dava la massima importanza alle eccitazioni portate dall'acido cianidrico inalato sulle terminazioni del vago nel polmone, dal che conseguirebbe l'arresto in via riflessa del cuore e del respiro. — Boehm e

---

[1] Hiller u. Wagner, *Ueber die Wirkung der Blausäure.* (Centralbl. f. die med. Wissensch. 32-33, 1877.)

[2] Geppert, *Ueber das Wesen der Blausäurevergiftung.* (Zeitschr. f. Klin. med., Bd. XV, H. 3-4, 1889.)

[3] Loc. cit.

[4] Zillessen, *Ueber die Bildung von Milchsäure und Glykose in den Organen bei gestörter Circulation und bei der Blausäurevergiftung.* (Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. XV, H. 5, 1891.)

[5] V. Becker, *Ältere und neuere Theorien ueber das Wesen der Blausäurevergiftung.* (Inaug. Dissert. Berlin, 1893.)

[6] Preyer, *Die Ursache der Giftigkeit des Ciankalium und der Blausäure.* (Virchow's Arch., Bd. 40. 1867.) — *Idem.* (Pflüger's Arch., Bd. 2, 1869.) — *Ueber den Antagonismus der Blausäure und der Atropins.* (Virch. Arch., 5-6 H., 1875.) — *Die Blausäure physiologisch untersucht.* (Bonn, 1888.)

Knie[1] invece, ripetendo gli esperimenti del Preyer non osservarono dei fatti differenti, sia che i vaghi fossero integri, sia che fossero sezionati; dal che dedussero che l'azione dell'HCN abbia a dispiegarsi direttamente sul sistema nervoso centrale, il quale dopo una fase iniziale di eccitamento viene ad essere paralizzato; talchè si ha la progressiva diminuzione della pressione sanguigna, l'arresto della respirazione, ed in ultimo il silenzio del cuore. Tale ipotesi fu il nucleo delle successive ricerche che confermarono i fatti osservati da Boehm e Knie, le quali vennero eseguite da Bunge,[2] Bufalini,[3] Plange,[4] e Grehant;[5] ma Geppert[6] con molti esperimenti credè di dimostrare che i fenomeni nervosi, e precipuamente i bulbari, altro non erano che un effetto locale di una azione generale esercitata dall'HCN su tutti quanti i tessuti organici, i quali (ed il nervoso in ispecie) venivano paralizzati dall'azione della sostanza tossica e non erano più in grado di effettuare lo scambio gassoso che caratterizza la *respirazione interna;* d'onde una *asfissia interna* in presenza di un eccesso di O nel sangne. Ma il fatto di per sè stesso paradossale di un veleno che, paralizzando le facoltà respiratorie dell'elemento cellulare, ne conserva peraltro le funzioni chimiche necessarie alla estrinsecazione del suo lavoro meccanico, indusse recentemente Corin ed Ansiaux[7] a ripetere le indagini di Geppert, cercando una più plausibile spiegazione dei fatti osservati. Ed infatti in un lavoro presentato sullo scorcio del 1893 all'Accademia di medicina del Belgio la quale

---

[1] Boehm u. Knie, *Ueber die physiologischen Wirkungen der Blausäure und den angeblichen Antagonismus von Blausäure und Atropin.* (Arch. f. exper. pathol. u. pharmacol., 1874.)

[2] Bunge, *Ueber die Wirkungen des Cyans auf den thierischen Organismus.* (Arch. f. exper. pathol. und. pharmacol., Bd. XII, H. 1, 1880.)

[3] Bufalini, *Sull' avvelenamento per acido prussico.* (Riv. di chimica medica e farm., fasc. 2°, 1884.)

[4] Plange, *Ueber die Wirkung des Cyankaliums auf Art und Grösse der Athmung.* (Bonn, 1887.)

[5] Gréhant, *Recherches physiologiques sur l'acide cyanidrique.* (Compt. rend., T. CIX, n. 13, 1889.)

[6] Loc. cit.

[7] Corin et Ansiaux, *Recherches sur la pathogénie des accidents de l'intoxication cyanidrique.* (Bullet. de l'Ac. Royale de méd. de Belgique, IVe série, T. VII, n. 11, 1893.)

su relazione di Masius ne adottava le conclusioni, essi hanno messo in rilievo con le grafiche, la estrema analogia che passa tra i sintomi della intossicazione cianidrica e quelli della asfissia volgare. I diagrammi di comparazione della respirazione e della pressione sanguigna, nonchè i cardiogrammi sono indicati da linee che nei primi momenti si innalzano, presentano poi un notevolissimo e prolungato rientramento, seguìto da una nuova, ma non accentuata elevazione, cui tien dietro una precipitazione alla normale che è raggiunta sempre per la prima dalla grafica respiratoria. Ora era logico l'ammettere che, non potendo intendersi come una dose minima di HCN, la quale non è sufficiente a render meno labile tutta o gran parte della combinazione ossiemoglobinica, riesca a trasformar in inattive di fronte a questa tutte le molecole dei tessuti, fosse evidentemente da riporsi nei fatti di origine bulbare l'effetto specifico dell'azione tossica dei composti del cianogeno. Del resto un cotale elemento patogenetico dà una spiegazione esauriente di tutta la fenomenìa dell'avvelenamento cianidrico, compresa la diminuzione delle ossidazioni, come Valentin [1] fino dal 1881 aveva affermato. Infatti è noto, come Brown Sequard [2] avesse osservato in seguito alla puntura del bulbo, insieme ad altri fatti, l'arresto degli scambii gassosi tra i tessuti ed il sangue il quale passava rosso dalle arterie alle vene. E Corin ed Ansiaux poi, ripetendo la esperienza di Kussmaul e Tenner, determinando cioè in un coniglio la anemia acuta del bulbo legando le carotidi e le vertebrali, in modo da determinare una modificazione esclusiva dei centri nervosi, senza che l'attività chimica degli altri tessuti venisse alterata, ottennero un quadro di sintomi identico a quello della intossicazione cianidrica, cioè dispnea, convulsioni, paralisi, innalzamento e poi decadimento della pressione sanguigna, rallentamento e poi acceleramento delle pulsazioni, e *diminuzione considerevole nel consumo dell'O*, tanto che anche nelle

---

[1] Valentin, *Der Einfluss der Blausäure auf die Sauerstoffaufnahme der Frösche.* (Zeitschr. f. Biolog., Bd. XIV, H. 8, 1881.)

[2] Brown Sequard, *Sur diverses effets d'irritation de la partie antérieure du cou et en particulière de la perte de la sensibilité et la mort subite.* (Compt. rend., 1887.)

vene il sangue scorreva rutilante, e ciò nel momento in cui i fenomeni asfittici erano più tumultuosi; e la riprova della esattezza di questa interpretazione di fatto fu data dalle indagini eseguite con l'ossigenografo di Fredericq.

Talchè l'acido cianidrico è un veleno bulbare nel significato più rigoroso della parola. Questa azione specifica dà la ragione d'essere dei fatti di eccitazione iniziale e di consecutiva paralisi dei centri vasomotorio, respiratorio e pneumogastrico e spiega la produzione dei fatti anatomo-patologici che sono conseguenza diretta della paralisi vasomotoria in modo speciale, e che hanno perfetta analogia con il reperto delle comuni asfissie.

***

Se per ciò che si riferisce all' HCN è omai a considerarsi accertato che esso non debba collocarsi tra i veleni del sangue, una tale proposizione è tutt' altro che inutile a discutersi a proposito dell' *idrogeno solforato.* Nondimeno le modificazioni che questo gas induce nel sangue *in vitro* sono delle più evidenti: tali la colorazione verde cupa che il sangue assume e la comparsa di una 3ª banda di assorbimento tra C e D la cui posizione esatta si può indicare con $\lambda = 626 - 614$. Hoppe Seyler [1] e Preyer [2] riportarono questi fatti alla formazione di una combinazione dell' H_2S o del S con la metaemoglobina, combinazione che definirono col nome di *Solfometaemoglobina:* ma Pellacani [3] dimostrò che si trattava di una combinazione dell'H_2S con la emoglobina e la designò col nome di *Solfoemoglobina;* [4]

---

[1] Hoppe Seyler, *Ueber die Einwirkung der Schwefelwasserstoffes auf das Blut.* (H. S. med. chem. Untersuch., H. 1, 1868, pag. 151.)

[2] Preyer, *Die Blutkrystalle.* (Jena, 1871.)

[3] Pellacani, *Sulle sostanze coloranti nelle putrefazioni.* (Riv. sper. di fren. e med. leg., anno X, 1884.)

[4] Analogamente alla colorazione verde indotta nel sangue, l' H_2S determina consimile modificazione cromatica anche nel tuorlo d' uovo come Pellacani (*solfovitellina*) e più tardi Schrank (*Untersuchungen ueber den in Hühnerei die Stinkende Faulniss hervorrufenden Bacillus,* Wien. med., Jahrb. 1888) hanno dimostrato. Il sapere come nel tuorlo d' uovo sia contenuta una combinazione organica del ferro chimicamente corrispondente (Bunge) alla combinazione del ferro nel sangue, convalida quindi la ipotesi che nella emoglobina la proprietà di fissare certi gas i quali formano con essa delle combinazioni cristallizzabili, appartenga al nucleo colorante ferruginoso; cosa che del resto indica già, la possibilità di ottenerle facendo agire il gas sulla ematina

e ciò confermò in seguito anche Araky.[1] Ma nel sangue influenzato *in vitro* dall' H_2S, oltre alle modificazioni del colorito e dei caratteri spettrali, si produce, come è noto, una notevole alterazione degli elementi globulari (Tamassia[2] — Pellacani), ma più presto, si noti, dei leucociti che dei globuli rossi. Ricorderemo infine che a consolidare il concetto di una azione elettiva dell' H_2S sul sangue vale il fatto, messo in evidenza da Uskinsky,[3] del grado notevolissimo di affinità che ha per questo gas la emoglobina.

Però, malgrado la verità di questi fatti che indurrebbero a considerare l' H_2S come un veleno ematico per eccellenza, è omai accertato che nel sangue circolante le cose passano diversamente.

Già Hoppe Seyler aveva osservato che l' H_2S dispiegava tutti gli effetti della sua azione venefica, prima che si rendesse sensibile una qualunque modificazione nel sangue circolante. Una tale affermazione nessuno degli Osservatori che consecutivamente si sono occupati dell' argomento la impugna. Soltanto Menegazzi[4] dice di aver osservato evidente la stria di assorbimento nel campo del rosso nel sangue di un gattino morto per essere stato per 4 minuti in un ambiente che conteneva dell' H_2S in proporzione del 10 %. Brouardel e Loye[5] constatarono con lo spettroscopio i caratteri della solfoemoglobina solamente nei casi di avvelenamento lento durato un' ora e più. Del resto Uskinsky, riprendendo il modo di vedere di Hoppe Seyler, afferma che anche in questi casi si tratta unicamente di

---

pura: Carboossiematina (Popoff, Jäderholm, Szigeti); Cianematina (Hoppe Seyler, Richter, Szigeti); Ossiazotematina (Linossier).

[1] Araky, *Ueber den Blutfarbstoff und Seine näheren Umwandlungsproducte.* (Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. XIV, 1890.)

[2] Tamassia, *Sull' azione tossica dell' acido solfidrico.* (Riv. sper. di fren. e med. leg., 1879, pag. 273.)

[3] Uskinsky, *Zur Frage von der Schwefelwasserstoffvergiftung.* (Zeitschr. f. physiol. chem., Bd. XVII, H. 2-3, 1892.)

[4] Menegazzi, *Osservazioni spettroscopiche sul sangue in seguito alla azione di alcune sostanze venefiche.* (Atti del R. Ist. veneto, T. LI, serie settima, tomo quarto, disp. 10ª, 1892-93.)

[5] Brouardel et Loye, *Recherches sur l'empoisonnement par l'hydrogène sulfuré.* (Compt. rend., T. CI, pag. 401, 1885.)

fatti postmortali. Ma, anche prescindendo dalla eventuale formazione della solfoemoglobina, non è nemmeno suffragata da solidi dati di fatto la opinione di Kaufmann e Rosenthal,[1] Diakonow,[2] Hermann,[3] Bucheim,[4] Seydel[5] e d' altri, che cioè l' H_2S eserciti una energica azione riduttrice sul sangue; poichè molte ricerche e specialmente quelle di Pohl[6] hanno dimostrato, come la diminuzione dell' O nel sangue degli animali avvelenati con H_2S, inalato anche a fortissima dose, sia così piccola (tutt'al più, di $^1/_{10}$-$^1/_5$) da non potersi riferire a quest' unico momento la causa della morte. E tanto è vero che di questo fatto non si era disconosciuta la importanza, che Hoppe Seyler e poi Tamassia preferirono riportare la causa della morte ad un disturbo meccanico della circolazione per effetto di particelle di solfo precipitate (Happe Seyler), o per embolismo globulare (Tamassia). Ma con Tamassia comincia a prender maggior consistenza la ipotesi alla quale già Kaufmann e Rosenthal avevano fatto accenno, di una azione diretta specifica che l' H_2S eserciterebbe sul sistema nervoso centrale, e che meglio misero poi in rilievo Smirnow,[7] Cahn,[8] Brouardel e Loye,[9] Pohl[10] e Lehmann,[11] le ricerche dei quali misero in luce come nell' avvelenamento acuto per H_2S predominassero i fenomeni di origine centrale nervosa, e segna-

---

[1] Kaufmann u. Rosenthal, *Ueber die Wirkungen des Schwefelwasserstoffgases auf den thierischen Organismus.* (Reichert u. Du Bois Reimond's Arch., 1865.)

[2] Diakonow, *Ueber die Einwirkung des Schwefelwasserstoffes auf das Blut.* (Hoppe Seyler. med. chem. Unters., 1868.)

[3] Hermann, *Lehrbuch der Toxicologie,* 1874.

[4] Bucheim, *Lehrbuch der Arzneimittellehre,* 1878.

[5] Seydel in Mascka's *Handbuch der ger. med.,* pag. 873.

[6] Pohl, *Ueber die Wirkungsweise des Schwefelwasserstoffes und der Schwefelalkalien.* (Arch. f. exp. pathol. u. pharmacol., Bd. XXII, K. 1-2, 1887.)

[7] Smirnow, *Ueber die Wirkung des Schwefelwasserstoffes auf den thierischen Organismus nebst einigen Daten zur Pathologie des Cheyne-Stokes'schen Respirationsphänomens.* (Centralbl. f. die med. Wissensch., Bd. XXXVII, 1884.)

[8] Cahn, *Acute Schwefelwasserstoffvergiftung mit längerem Latenzstadium.* (Deutsch. Arch. f. Klin. med., Bd. XXXIV, 1883.)

[9] Loc. cit.

[10] Loc. cit.

[11] Lehmann, *Experimentelle Studien ueber den Einfluss tecknisch und hygienisch wichtiger Gase und Dämpfe auf den Organismus.* Theil V, *Schwefelwasserstoff.* (Arch. f. Hygiene, 1892.)

tamente quelli bulbari, il contegno dei quali deponeva per effetti iniziali di eccitamento e di consecutiva paralisi. Infatti si vide che la respirazione sul principio si accelerava e diventava più profonda per rendersi poi superficiale ed arrestarsi: — la pressione sanguigna andava sul principio aumentando per poi diminuire e decadere; — le pulsazioni cardiache rallentate, ma più energiche sull' inizio, diventavano a mano a mano più deboli e superficiali, fino a che si aveva il silenzio del cuore. Ond' è che in questa forma acuta dell' avvelenamento per H'S (*plomb*), la sintomatologia offre tutti gli elementi di un perfetto parallelo con il quadro tossico dell' avvelenamento cianidrico e lo stesso si dica per ciò che concerne le resultanze necroscopiche. Non si tratta dunque di una riduzione del sangue, ma bensì di una azione elettiva della sostanza tossica sui centri nervosi superiori ed in ispecie su quelli bulbari. È solamente nella forma lenta dell' avvelenamento, che il quadro dei fatti tossici è modificato e complicato; ed allora ad intenderlo convien tener conto, simultaneamente od isolatamente a seconda dei casi, dei fatti che osservansi nell' avvelenamento acuto e che rappresentano la vera e specifica azione del tossico, nonchè delle modificazioni indotte nel sangue e delle loro conseguenze (depauperamento di O, — embolie per detriti ecc.), e finalmente delle irritazioni locali determinate dalle azioni di contatto del gas sulla mucosa respiratoria (edema polmonare — Lehmann). Solamente in questi casi si possono apprezzare con lo spettroscopio nel sangue i caratteri della solfoemoglobina.

***

A differenza di quello che si ammette circa il meccanismo della intossicazione per HCN ed H_2S, è tuttora diffusa in scienza l' opinione che l' ossido di carbonio debba il suo potere tossico alla affinità notevole che esso ha per l' emoglobina, dalla combinazione con la quale scaccia l' O che le è meno affine. Non è il caso di discutere sul fatto della sostanzialità di questa combinazione carboossiemoglobinica la quale avviene certamente anche nel sangue circolante, nel quale se ne può rivelare la presenza mediante i suoi caratteri fisici e chimici. Quello che può esser messo in dubbio, è il preteso grado di stabilità

di una tale combinazione. È vero che questa può persistere lungamente allorquando il sangue è sottratto dal contatto dell'aria: Bruneau [1] ed Iäderholm [2] hanno infatti in questo caso constatato lo spettro della carboossiemoglobina anche dopo mesi ed anni; ma quando il sangue è esposto all'aria o con questa ha libero commercio nei polmoni, il CO scompare assai presto; e soltanto persiste nel sangue stravasato (Falk [3] — Szigeti [4]). Se presto o tardi avvenga tale scomparsa, non è ben precisato: tardi, secondo Pouchet; [5] assai rapidamente invece, stando alle osservazioni di Wesche, [6] di Hofmann [7] e di Szigeti. Nè d'altra parte è a credersi che se il CO rapidamente scompare dal sangue circolante, ciò avvenga per una sua iperossidazione e trasformazione in CO_2 come ritenevano Kreis [8] e Gruber; [9] poichè, mentre Gréhant [10] e Gaglio [11] ritrovarono il CO immutato nel sangue degli animali avvelenati con tal gas, Zaleski [12] e Saint Martin [13] ne dimostrarono altresì la esistenza nell'aria da quelli espirata.

---

[1] Bruneau, *Empoisonnement pour le gaz d'éclairage.* (Ann. d'Hyg. publ. et de med. leg., 1887, août.)

[2] Jäderholm, *Om den rattsmedicinska diagnosen af Koloxidförgiftning.* (Nordiskt Mediciniskt, Bd. VI.) — *Spektroskopisk undersökning af länge förvaradt blod innehallende Koloxid.* (Hygiea, 1885.)

[3] Falk, *Ueber einen Fall von Kohlenoxydvergiftung.* (Vierteljahrschr. f. ger. med., Bd. XL, 1884.)

[4] Szigeti, *Betaubung durch Leuchtgas: Schädelfractur durch Sturz von einer Leiter. Tod nach fünf Stunden.— Nachweis von Kohlenoxid im extrawasirten Blute.* (Vierteljahrschr. f. ger. med., Bd. VI, H. 1, 1893.)

[5] Pouchet, *Affaire Goettlinger et Riat. Intoxication accidentelle par l'oxyde de carbone.* (Ann. d'Hyg. etc., XX, 1888; ibid., février 1889.)

[6] Wesche, *Ueber Leuchtgasvergiftung und Kohlenoxydblut.* (Vierteljahrschr. f. ger. med., Bd. XXV, 1876.)

[7] Hofmann, *Lehrbuch der ger. med.* (VI Aufl., 1893, pag. 693.)

[8] Kreis, *Ueber das Schicksal des Kohlenoxydes bei der Entgiftung nach Kohlenoxydeinwirkung.* (Pflüger's Arch., Bd. XXII, 1881.)

[9] Gruber, *Ueber den Nachweis und die Giftigkeit des Kohlenoxydes.* (Arch. f. Hygiene, Bd. I)

[10] Gréhant, *Sur l'élimination de l'oxyde de carbone après un empoisonnement partiel.* (Compt. rend., T. CII, 1886.)

[11] Gaglio, *Ueber die Unveränderlickeit des Kohlenoxydes und der Oxalsäure* (Arch. f. exper. pathol. u. pharmacol., Bd. XXII, pag. 238, 1887.)

[12] Zaleski, *Ein Beitrag zur Frage der Ausscheidung des Kohlenoxydes aus dem Körper.* (Arch. f. exper. pathol. u pharmacol., Bd. XX, 1885.)

[13] L. de Saint Martin, *Recherches sur le mode d'élimination de l'oxyde de carbone.* (Compt. rend. 1892, T. CXV.)

Checchè ne sia di questa pretesa stabilità della combinazione carboossiemoglobinica, v' ha, come è noto, un limite di saturazione nel sangue di fronte all'CO. Secondo Cherbuliez [1] un grammo di emoglobina vien saturato da cc. 1,5 di CO; ma va tenuto conto, stando ai resultati ottenuti da Gréhant, anche della quantità procentuale del gas tossico diffuso nell'ambiente, poichè quanto minor proporzione di CO è contenuta nell'aria inspirata, e tanto meno il sangue ne fissa. Wetzel [2] e Dreser [3] sono d'avviso che il limite d'intossicazione compatibile con la vita sia raggiunto allorquando circa i $^3/_4$ del sangue sieno saturi di CO; ma va notato che il Dreser nello sperimentare ricorse all'uso dell'uretano per eliminare dalla fenomenologia tossica i crampi respiratorii che con facilità intervenivano. Del resto chiunque si sia anche incidentalmente occupato dell'argomento, sa come spesso avvenga la morte dopo pochissime aspirazioni del gas tossico, tanto che è a ritenersi che si possa morire per CO anche molto prima che sia penetrata nell'organismo quella dose del veleno, ritenuta per lo passato mortale. Anticipando il resultato di un esperimento da me eseguito, dirò a questo proposito che in un cane tracheotomizzato al quale avevo fatto inalare dell'CO, collocandolo in un ambiente che ne conteneva in proporzione del 2 $^0/_0$ e che morì in capo a 15 minuti, esaminando mediante lo spettrofotometro di Krüss il sangue tolto dal seno venoso sinistro, potei constatare che il contenuto in Em CO era del 3,222 per 100, mentre che la Em O vi stava nella proporzione del 19,416 $^0/_0$. E si noti che l'animale andò a morire placidamente senza convulsioni o complicanze di sorta e senza presentare fenomeni riflessi, dal momento che con la cannula tracheale in sito erano eliminate le irritazioni delle primissime vie respiratorie.

Il concetto che aveva Bernard sulla patogenesi dell'avvelenamento per CO non sembra che possa oggi ammettersi così

---

[1] Cherbuliez, *Étude spectrophotometrique du sang oxycarboné.* (Paris, 1890.)

[2] Wetzel, *Ueber den Nachweis des Kohlenoxydhämoglobins.* (Würzbourg's phys.-med. Gesell., 1889.)

[3] Dreser, *Zur Toxicologie des Kohlenoxyds.* (Arch. f. exper. pathol. u. pharmacol., Bd. XXV, H. 1-2, 1891.)

assolutamente, come per molto tempo si è fatto. Linossier,[1] per indagare se l'CO avesse una azione tossica che si esercitasse senza l'intermediaria formazione della carboossiemoglobina, esperimentò sulle lumache, cimentando su di esse gli effetti tossici dell'CO; e vide come queste venissero a morte molto prima quando fossero poste in un ambiente di CO, di quello che non avvenisse allorquando fossero circondate da un gas inerte. Marcacci,[2] riprendendo gli esperimenti del Bernard, mise in chiaro l'influenza tossica esercitata dall'CO sugli organismi vegetali; d'onde la deduzione della *universalità di azione* di questa sostanza tossica sull'elemento anatomico vivente, sia vegetale che animale. Questo postulato ci dà argomento per ritenere come l'CO debba dispiegare la sua azione, oltre che sul sangue, sugli altri tessuti organici. Kobert ammette che una azione direttamente esercitata dall'CO sul sistema nervoso sia indicata dal fatto della comparsa rapidissima di alcuni fenomeni di intossicazione riferibili agli organi nervosi centrali (convulsioni, paralisi), la quale si verifica talvolta entro il primo minuto, anche quando piccola è la quantità dell'CO, che si trova nell'atmosfera. Oltre che sul sistema nervoso centrale, Kobert ritiene che l'CO agisca direttamente anche sui nervi periferici (frenici, specialmente), sulle glandule, sui muscoli. Tale è l'opinione anche di Falk,[3] il quale osservò, come già aveva notato Wesche[4] che i muscoli potevano presentare un bel colorito rutilante anche allorquando il sangue era già diventato scuro; di più, esaminati sotto un conveniente spessore, essi presentavano uno spettro identico a quello della carboossiemoglobina, che Falk designa come spettro della *mioematina ossicarbonata* e che è identico a quello dell'*Emocromogeno + CO*

---

[1] Linossier, *Contribution a l'étude de l'intoxication oxycarbonée.* (Lyon méd., v. 61, n. 28, 1889.)

[2] Marcacci, *Il meccanismo della morte nell' avvelenamento per ossido di carbonio.* (Atti della Soc. tosc. di scienze naturali residente in Pisa, vol. XII, pag. 222, 1893.)

[3] Falk, *Zur Casuistik der Kohlenoxydvergiftung.* (Vierteljahrschr. f. ger. med., H. 4, 1891.)

[4] Loc. cit.

descritto da Mac Munn[1] nei muscoli degli insetti, nei quali non esiste emoglobina. Se con tutto ciò non si può aver argomento sufficiente per negare una prevalenza di azione dell'CO sulla emoglobina, pure deve far riflettere il fatto della comparsa rapida dei sintomi tossici riferibili alla sfera del sistema nervoso, comparsa che spesso ha luogo quando sul sangue troppo piccola quantità di CO si è fissata da poter far ammettere come plausibile una patogenesi ematica dell'intossicamento. Marcacci recentemente mise in rilievo una serie di fatti che portano a concludere come la morte per CO possa avvenire per un meccanismo nel quale ha maggior importanza la qualità del luogo e dell'organo su cui esso agisce di quello che la quantità del gas fissata sui globuli rossi. Marcacci, prendendo le mosse dagli esperimenti di Bernard, di Nysten e di Zaleski, diretti a metter in evidenza quale sia il decorso dell'avvelenamento per CO allorquando il tossico venga introdotto nell'organismo per una via che non sia quella del polmone, ha veduto come in tal caso occorrano delle dosi relativamente enormi di CO perchè compajano i sintomi dell'avvelenamento, il quale si manifesta con lievi disordini nella funzione del cuore e del respiro e con fatti che accennano ad un intorpidimento nella funzione dei centri nervosi. Intorno a questo ultimo effetto tossico si raggruppano in definitiva i sintomi dell'intossicamento anche allorquando l'CO entra nell'organismo per le vie respiratorie; ma in tal caso vi si arriva attraversando una serie di fenomeni tossici svariatissimi; — agitazione estrema, spasmi, tremori, convulsioni, grida, senza tener conto dell'arresto, talvolta precoce, del cuore e del respiro che tronca bruscamente lo svolgersi del complesso sintomatologico dell'intossicamento. Circa alla genesi di molti fra questi fatti, Marcacci è d'opinione che essi sieno d'indole riflessa per effetto di una eccitazione delle estremità nervose sensitive della mucosa del naso,[2] della bocca, della faringe, della laringe: infatti,

---

[1] Mac Munn, *Ueber das Myohämatin.* (Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. XIII, H. 6, 1889; Bd. XIV, H. 4, 1890.)

[2] V. Kratschmer-Hering, *Ueber Reflexe von der Nasenschleimhaut auf Athmung und Kreislauf.* (Sitz. ber. der K. K. Akad. d. Wissensch., 1870.)

eliminando con qualche artifizio queste azioni locali, o mediante la inalazione per la cannula tracheale, o interrompendo l'arco diastaltico sia con la distruzione del bulbo, sia con il taglio dei vaghi, o diminuendo il potere riflettore del midollo mediante l'atropina, esso ha veduto decorrere l'avvelenamento senza agitazione, senza fenomeni concomitanti gravi, e sopra tutto senza complicanze improvvise da parte del cuore e del respiro, mentre si verificava una progressiva diminuzione della sensibilità che diventava in ultimo anestesia completa. Talchè in definitiva, Marcacci, riprendendo l'opinione che Tourdes[1] fino dal 1853 aveva sostenuto, ritiene che l'CO in vista della sua *vera* azione specifica debba considerarsi dal punto di vista farmacologico come un *anestesico*. Ciò, perchè esso, come gli anestesici, ha universalità di azione; ciò, perchè esso, stando alle apparenze sintomatiche, segue nel suo modo d'invasione quella gerarchica fisiologia che gli anestesici sogliono tenere; ciò infine, per gli svariati fatti riflessi che l'CO al pari degli anestesici può suscitare.

*
* *

Ripetendo gli esperimenti del Marcacci, ho potuto persuadermi della verità dei fatti messi da lui in rilievo; però mi ha colpito il fatto che gli animali atropinizzati, i quali resistevano per più tempo di quelli normali di confronto all'azione tossica del CO, avevano altresì un grado di resistenza assoluta maggiore di quelli semplicemente tracheotomizzati. Mi spiego. Se un coniglio, ad esempio, con una cannula tracheale si collocava insieme ad un altro coniglio di confronto della stessa razza e peso in un ambiente che contenesse una determinata proporzione di CO, le differenze nel decorso dell'avvelenamento erano delle più evidenti e la descrizione che dà Marcacci di questa diversità di fenomeni si verifica esatta quant'altra mai: nell'animale normale, periodo di eccitazione prolungato, spasmi, convulsioni, respirazione affannosa, morte: in quello tracheotomizzato, quiete completa, mancanza di convulsioni. Però è im-

---

[1] Tourdes, *Mémoire sur l'action anésiesique du gaz oxyde de carbone.* (Compt. rend., T. XLIV, 1857.)

portante a notare che la morte avveniva sempre (almeno nei miei esperimenti che per amor di brevità qui non riferisco), quasi contemporaneamente in ambedue gli animali di confronto. Allorquando invece l'esperimento comparativo lo si faceva con un animale normale ed uno atropinizzato, allora, non soltanto nel secondo si osservava un decorso calmo, per così dire, dell'intossicamento, ma altresì si vedeva che esso resisteva per assai più tempo alla azione letale della sostanza tossica. Ma v'ha di più. Nel sangue degli animali tracheotomizzati, nei quali quindi erano eliminati i momenti patogenetici della sincope riflessa cardiaco-respiratoria, la quantità di carboossiemoglobina messa in evidenza con l'esame spettrofotometrico si mantenne di regola assai mite non superando $^1/_6$-$^1/_5$ della quantità totale della emoglobina ossigenata. D'onde sorgeva logica l'idea che in questi casi si dovesse cercare la causa della morte in un meccanismo diverso da quello di una grave ipoossiemia o di una sincope riflessa cardiaco-respiratoria.

Fermo tenendo il concetto che per la sua azione specifica l'CO debba riporsi tra gli anestesici, è opportuno il ricordare come a prevenire gli accidenti di origine riflessa che essi (e prendiamo per tipo il cloroformio), possono provocare, sia stato raccomandato da Albertoni,[1] da Schäfer,[2] da Sabbatani,[3] e da Dastre,[4] l'uso della atropina allo scopo appunto di evitare con un artifizio la sincope iniziale che P. Bert pel primo, poi Sabbatani[5] e recentemente Laborde[6] poterono scongiurare, facendo inalare agli animali i vapori di cloroformio per una apertura tracheale. Ma, se si riflette alla azione fisiologica della atropina, la quale non soltanto diminuisce il potere riflettore del midollo spinale, ma altresì, oltre a paralizzare le termina-

---

[1] Albertoni, *Lezioni stenografate di farmacologia.*

[2] Schäfer nel *Lehrbuch der Arzneimittellehre von Bucheim u. Harnach,* 1883.

[3] Sabbatani, *Della atropina come mezzo per impedire alcuni pericoli della cloroformizzazione.* (La Terapia moderna, anno V, n. 1, 1891.)

[4] Dastre, *Les accidents du chloroforme; leur théorie, leur remède.* (Sémaine méd., n. 37, 1889.)

[5] Soc. med. chir. di Bologna, tornata del 7 febbraio 1890.

[6] Académie de médecine, 11 juillet 1893.

zioni nervose del vago nel cuore,[1] distrugge la eccitabilità del nucleo bulbare del vago stesso, eccita il centro respiratorio e vasomotorio, o quanto meno ne rende più difficile l'esaurimento e ne aiuta il ristabilimento funzionale, troviamo razionale la proposta di Vincini,[2] il quale indica la atropina non soltanto per prevenire i fenomeni iniziali, ma altresì per combattere quelli consecutivi della cloroformizzazione, inquantochè questo mezzo farmacologico soddisfa alla indicazione di impedire anche quella sincope secondaria, di origine esclusivamente bulbare che, forse, nella cloroformizzazione è più frequente e temibile di quello che la sincope iniziale riflessa non sia. Ora, partendosi da dei criterii di analogia, ci possiamo porre il quesito se l'azione benefica innegabile della atropina nell'avvelenamento per CO, che Marcacci ha osservato e che io debbo pienamente confermare, sia da riporsi unicamente nella prevenzione dei fatti di indole riflessa, ovvero debba attribuirsi ad una azione antagonista a quella dall'CO dispiegata sui centri bulbari. L'esperimento ripetutamente eseguito avrebbe corrisposto a questo preconcetto, inquantochè l'atropina iniettata negli animali allorquando questi avevano superato i pericoli dello stadio iniziale dell'avvelenamento, ne modificò sensibilissimamente il decorso. Riporto soltanto il seguente esperimento che può servire come tipo dei moltissimi da me fatti, che non riporto per brevità e che sono riferiti in esteso nel giornale di Laboratorio.

4 luglio 1894, ore 10. — Due piccoli cani bastardi, l'uno del peso di kg. 3,700, l'altro di kg. 4,000[3] vengono collocati in una cassa a pareti di vetro della capacità di litri 100, nella quale si fan lentamente giungere 2 litri di CO puro preparato con la nota reazione dell'acido ossalico ed acido solforico. (L'CO_2 che si sviluppa insieme al CO dalla reazione era trattenuto facendo gorgogliare il miscuglio gassoso in una soluzione di barite).

---

[1] V. Gaglio, *Esperimenti sulla innervazione del cuore.* (Bollet. d. sc. med., serie VI, vol. 23, 1889.)

[2] Vincini, *Sull'uso della atropina nella cloroformizzazione.* (Gazz. degli Osped., n. 48, 1889.)

[3] Debbo notare che la differenza nel peso non influisce minimamente sul decorso dell'avvelenamento, cosa che anche il Marcacci aveva notato.

Quasi subito cominciano a manifestarsi in ambedue gli animali i fenomeni dell'intossicamento con agitazione, latrati, dispnea, bava alla bocca, ecc. I sintomi vanno a mano a mano aggravandosi con delle varianti inapprezzabili; — compaiono delle violenti convulsioni e finalmente ambedue i cani cadono in rilasciamento muscolare e nel più completo abbandono (ore 10,15). Ad uno dei due cani tolto rapidamente dalla cassa vien fatta una iniezione di cent. 1 di solfato neutro di atropina nelle masse dei glutei. Saggiatane la reazione corneale che è negativa, lo si rimette nella cassa ove col compagno giace completamente inerte. Le respirazioni sono in ambedue brevi e frequenti. Ore 10,25. Arrestasi la respirazione nel cane normale; nell'iniettato invece essa è andata facendosi a mano a mano più regolare, per quanto sempre un po' frequente. Ore 10, 30. La respirazione nel cane iniettato persiste.

Tolgonsi gli animali dalla cassa e si constata come in quello normale sia cessata anche la funzione del cuore. L'iniettato è in completa anestesia, ma continua a respirare con sufficiente regolarità. Ore 10,35. È tornata la sensibilità e l'animale comincia ad alzarsi, pur trascinando penosamente il treno posteriore. Ben presto si rimette completamente.

Questo risultato, come sopra è detto, è stato nelle linee generali costante in tutti gli esperimenti e più rispondente nei cani e nelle cavie che non nei conigli, i quali, come è noto, sono piuttosto refrattarii all'azione dell'atropina. Noto altresì che per dissincerarmi sulla influenza o meno delle condizioni individuali, allorquando l'avvelenamento non fu spinto ad un grado letale, ho invertito dopo un 15 o 20 giorni le parti, sottoponendo cioè alla azione dell'atropina quell'animale che ne era stato immune nel precedente esperimento e viceversa. Orbene, il risultato fu sempre tale da mettere in evidenza *una vera e certa azione modificatrice esercitata dalla atropina sul decorso dell'avvelenamento.* Ond'è che non potendosi in questi casi ammettere che tale azione fosse da riferirsi ad una pura e semplice eliminazione di fatti d'indole riflessa, il benefico effetto va riposto in un antagonismo tra l'CO e l'atropina nell'azione che essi dispiegano prevalentemente sui centri nervosi superiori e sui bulbari in specie. Questo criterio terapeutico ci dà argomento per dimostrare l'analogia di azione tra l'CO, l'HCN e l'H_2S. Infatti Preyer aveva già osservato come la atropina rendesse meno gravi i fenomeni dell'avvelenamento per HCN, e come le cavie (che sono meno sensibili dei conigli all'azione dell'HCN), potessero sopravvivere, se atropi-

nizzate, all'avvelenamento. Boehm e Knie nonchè Rossbach e Papilsky negarono, è vero, tale antagonismo di azione tra l'HCN e l'atropina; ma io, avendo ripetuto gli esperimenti di Preyer, non potrei associarmi ad essi nell'impugnare tale antagonismo di azione; per quanto, piuttosto che intenderlo, come voleva Preyer, quale un annullamento delle eccitazioni portate dall' HCN sulle terminazioni del vago, io ritenga che se ne debba riporre la essenza in un'azione compensatrice degli effetti tossici direttamente risentiti dai centri bulbari. Ed a questo modo di vedere darebbe conforto anche la riprova terapeutica. Shiveli [1] ebbe infatti buon resultato dalla somministrazione della atropina in un caso grave di avvelenamento per HCN, e Wichmann [2] in un intossicamento per cianuro di potassio. Le condizioni dell'individuo di cui si trattava in questo secondo caso, erano gravissime: furono fatte due iniezioni sottocutanee di atropina di un milligrammo l'una con l'intervallo di mezz'ora. Dopo la prima iniezione fu constatato un evidente miglioramento, poichè, la respirazione diventò più libera, il polso più vigoroso, e ricomparve la reazione corneale. Il miglioramento si accentuò anche di più dopo la seconda iniezione, tanto che il sofferente potè rispondere alle dimande rivoltegli, alzarsi sul letto e sorbire del caffè.

In quanto all'avvelenamento per H_2S, Smirnow [3] notò già incidentalmente come la atropina ne modificasse sensibilmente il quadro fisiotossico. Io ho fatto a tal proposito molti esperimenti, sottoponendo simultaneamente delle coppie di animali, dei quali uno atropinizzato e l'altro normale, all'azione dell' H_2S sia fatto inalare in grande od in piccola proporzione, sia introdotto nell'organismo per la via endoaddominale o per la intestinale. Allorquando la proporzione del tossico era notevole, fosse pure somministrato per via diversa dalla polmonare, non osser-

---

[1] Shiveli, *Attempted suicide by hydrocyanic acid poisoning; recovery after the ingestion of half an ounce of the officinal solution.* (Amer. Jour., Julj 1890, pag. 47.)

[2] Wichmann, *Ueber Atropinwirkung in einem Falle von Vergiftung mit Cyankalium.* (Aerztlicher Praktiker, n. 14, 1891.)

[3] Loc. cit.

vai differenze notevoli nella sintomatologia dell'avvelenamento, tanto negli animali atropinizzati che nei normali, similmente a quello che accadeva nell'avvelenamento per HCN: quando invece la quantità del tossico entrata nell'organismo non era eccessiva, le differenze furono sensibilissime. Riferisco dal giornale di Laboratorio l'andamento di due dei molti esperimenti fatti.

15 luglio 1894, ore 9. — Coppia A di conigli, grigi, del peso di kg. 1,760 = 1,825. L'uno dei due conigli ha avuto 15 minuti prima di entrare in esame una iniezione sottocutanea di cent. 2 di solfato neutro di atropina. Ambedue introduconsi nella solita cassa di vetro della capacità di litri 100 nella quale si fanno entrare lentamente 800 cc. di H_2S. L'azione del tossico si fa sentire rapidamente sul coniglio normale, nel quale si osserva agitazione, abbondante salivazione, acceleramento del respiro. Dopo 1',30'' si hanno grida, caduta, convulsioni violentissime: la respirazione, diventata sempre più superficiale, rara e crampiforme, si arresta definitivamente in capo a 3'. Nulla di simile si è osservato nel coniglio atropinizzato, il quale è rimasto sempre in piedi ed in condizioni buone assai, nulla di speciale presentando, tranne un acceleramento della respirazione. Si tolgono subito gli animali dalla cassa: quello atropinizzato cammina speditamente, l'altro invece giace inerte su di un lato, completamente insensibile; ha dei tremori muscolari ed eseguisce dei movimenti come di deglutizione. Dopo 1,'20'' dacchè si è sospesa, la respirazione si riattiva spontaneamente: in capo a 10' il coniglio è tornato ad esser sensibile; si rialza e cammina se viene stimolato, trascinando però stentatamente gli arti posteriori.

Coppia B di conigli color piombo del peso di kg. 1,430, kg. 1,360.— Sottoposti anche questi animali, dei quali uno atropinizzato, all'esperimento nelle condizioni stesse di quello precedente, il resultato è stato a quello conforme ad eccezione di poche varianti. Il coniglio normale ha in questo caso resistito per un tempo più lungo alla fase latente della intossicazione (4') ma questa vicersa ha avuto un esito letale, essendosi definitivamente arrestato anche il cuore 2' dopo che si era arrestato il respiro. Il coniglio atropinizzato ha invece resistito benissimo all'avvelenamento: soltanto, tolto che fu dalla cassa insieme a quello normale, non appena questo cessò dal respirare, si mostrò apatico e poco sensibile. Dopo pochi minuti però era già tornato in condizioni eccellenti.

Sottoposti dopo 15 giorni i due conigli della coppia A inversamente all'esperimento, atropinizzando cioè quello che la prima volta fu lasciato immune da ogni azione modificatrice e viceversa, il resultato fu positivo anche in questo caso.

Ora, essendo nettamente stabilito che tanto l'HCN quanto l'H_2S hanno azione tossica elettiva sul sistema nervoso cen-

trale e segnatamente nel bulbo in cui inducono effetti di eccitamento iniziale e di consecutiva paralisi, si comprende facilmente quale sia la ragione del benefico compenso terapeutico che determina l'atropina negli avvelenamenti acuti per questi gas, poichè questa si oppone all'esaurimento del centro respiratorio, rialza la pressione sanguigna e deprime l'eccitabilità del nucleo bulbare del vago. Nè dall'altro lato si può credere che i fatti bulbari in questi avvelenamenti sieno di origine riflessa per eccitazioni delle prime vie respiratorie, poichè, come dimostrarono Preyer e Brouardel e Loye e Pohl, il decorso dell'avvelenamento acuto sia per HCN che per H_2S è tale negli animali comuni quale nei tracheotomizzati; Uskinsky poi ha osservato effetti quasi fulminanti injettando dell'acqua solfidrica nella carotide ed io ho osservato come l'injezione di H_2S nella cavità peritoneale non induca grandi differenze nel quadro dei fenomeni tossici che comunemente tien dietro all'ingresso in circolazione dell'H_2S per la via del polmone. D'onde la conclusione che, se si deve argomentare, valendosi di criterii di analogia, dobbiamo ammettere che anche nel caso dell'avvelenamento per CO l'atropina agisca beneficamente in quanto controbilancia gli effetti che il tossico determina *direttamente* sui centri bulbari e segnatamente sul respiratorio e vasomotorio.

Di ciò, un criterio terapeutico desunto da un compenso curativo non farmacologico ci dà una riprova. È noto come, partendosi dal concetto di un annientamento del potere funzionale dei globuli rossi prodotto dall'CO si fosse pensato fino dal 1864 per opera di Kühne [1] di sostituire mediante la trasfusione, un sangue normale al sangue influenzato dal tossico. Per quanto l'effetto fosse benefico, la premessa era inesatta, prima di tutto perchè di fronte alla enorme massa del sangue circolante la quantità trasfusa era ben piccola; e secondariamente, perchè effetto egualmente benefico si otteneva con il salasso e la consecutiva injezione endovenosa di soluzioni cloruro-sodiche al titolo fisiologico, di soluzioni zuccherine ed anche di

---

[1] Centralbl. f. d. medic. Wissensch., n. 9, 1864.

latte. [Schreiber,[1] Huber,[2] Peter,[3] Rinne,[4] Cleveland].[5] Litten[6] e Löwenthal,[7] con la trasfusione sanguigna alla Leyden[8] avrebbero invece avuto quattro insuccessi. Facendo a tal proposito una riprova esperimentale in 3 cani consecutivamente e sempre con l'animale di confronto sottoposto allo stesso grado di intossicazione mediante un apparecchio complicato che qui non sto a descrivere, io ebbi sempre dei resultati veramente confortanti, poichè nell' animale di confronto l' avvelenamento per 2 volte decorse estremamente grave ed una volta fu d' esito letale. Noto già che, appena arrestata la respirazione, tosto che veniva aperta l' arteria femorale già preparata insieme alla vena omonima per evitar indugi dannosi e ne sprillava il sangue, seguiva subito una profonda ispirazione che si ripeteva non appena si faceva la injezione della soluzione salina a 37° (150-180 cc.). La respirazione non tardava poi a farsi regolare. Quale è l' interpretazione che va data di questi fatti? Anche a prescindere dalla injezione endovenosa, la sottrazione sanguigna di per se stessa si fa risentire sui centri bulbari ed in specie sul vasomotorio: Peter anzi rimase meravigliato nel vedere migliorare rapidissimamente le condizioni di un individuo in preda a grave intossicamento per CO, in seguito ad una semplice sottrazione sanguigna. Valore innegabile ha poi la injezione endovenosa di una soluzione salina a titolo fisiologico. Pellacani,[9] San-

---

[1] Schreiber, *Mittheilung über eine mit Erfolg ausgeführte Kochsalztransfusion bei Kohlenoxydvergiftung.* (Vortrag in Ver. f. wiss. Heilk. in Königsberg, Sitz. 5 märz 1884.)

[2] Huber, *Klinisch-toxicologisch Mittheilungen Kohlenoxydvergiftung.* (Zeitschr. f. med., Bd. XIV, 1888, pag. 472.)

[3] Peter, *De l'asphyxie par la vapeur de charbon; congestion, paralisie, traitement.* (Gaz. des Hôp., n. 13, 1889.)

[4] V. Gordon, *Beiträge zur Kochsalzinfusion bei Vergiftungen.* (Deutsch. med. Wochenschr., n. 12, 1894.)

[5] Cleveland, *Case of poisoning by watergas, with new method of treatment; recovery.* (Boston Journ., Julj 11, 1890.)

[6] V. Società medica di Berlino, tornata dell' 8 gennaio 1889.

[7] Löwenthal, *Ein Fall von Bluttransfusion bei Leuchtgasvergiftung.* (Wien. Klin. Wochenschr., n. 26, 1892.)

[8] Leyden, *Ein Fall von Kohlenoxydvergiftung.— Transfusion.— Genesung.* (Deutsch. med. Wochenschr., Jahrg. XV, n. 51, 1888.)

[9] Pellacani, *Sul valore terapeutico delle trasfusioni di soluzioni di sostanze inorganiche nelle emorragie.* (Arch. p. le sc. med., vol. V, n. 14, 1881.)

quirico,[1] ed altri hanno infatti dimostrato come con tale compenso si rinforzi la energia dei centri bulbari negli animali prossimi a morire per la perdita di $^1/_3$, $^2/_3$ della massa totale del loro sangue. Quello però che sopra tutto vale, è il ripristinamento della pressione sanguigna, essendo la minaccia di collasso del cuore attribuibile più che alla insufficienza di una adeguata eccitazione dei centri cinetici di quest' organo, alla deficienza della massa del sangue che giunge nelle sue cavità ventricolari. Anche da questo punto di vista il criterio terapeutico tende a metter in rilievo l'analogia tra il CO e gli anestesici. Infatti Eulenburg e Landois[2] osservarono come la trasfusione sanguigna riuscisse utile, oltre che nell' intossicamento per CO, anche in quello per cloroformio, rialzando in ambedue i casi la pressione e facendo rapidamente ricomparire i moti respiratorii. Noterò infine che, ripetendo nei cani avvelenati per H_2S l'esperimento per cimentare il valore terapeutico del salasso e della consecutiva injezione endovenosa, ottenni un ottimo resultato ed analogo a quello ottenuto nello avvelenamento per CO.

Da quanto siamo venuti esponendo dobbiamo logicamente concludere che l'CO abbia al pari dell' HCN e dell' H_2S una azione elettiva sui centri nervosi in genere ed in ispecie su quelli bulbari che regolano le funzioni del cuore, e del respiro e che presiedono al mantenimento dell' equilibrio del tôno vascolare. E del disordine indotto nella importante funzione per ultima ricordata, ci danno una conferma obiettiva gli stati di iperemia che le necroscopie rivelano nei varii organi, i focolaj emorragici sì di grande che di piccola estensione che si notano nei soggetti che abbiano soccombuto alla intossicazione per CO ed in genere per gli altri veleni ematici congeneri. Talchè in definitiva, noi saremmo indotti a considerare l'azione tossica del CO analoga a quella dell' HCN e dell' H_2S e quindi riferibile piuttosto agli effetti determinati direttamente sul

---

[1] Sanquirico, *Sulla trasfusione del sangue defibrinato.* (Arch. p. le sc. med., vol. VII, n. 15, 1883.)

[2] Eulenburg u. Landois, *Experimentelle und practische Beiträge zur transfusion des Blutes.* (Berl. Klin. Wochenschr., n. 9-15, 1866.)

sistema nervoso di quello che intesa come modificatrice della capacità respiratoria del sangue. Verso questo obiettivo invece dirigono la loro attenzione Spica e Menegazzi [1] i quali, riprendendo le osservazioni di Bider [2] e non tenendo conto della opinione contraria di Lussem, [3] hanno esperimentato nell' avvelenamento per CO l' efficacia dell' acqua ossigenata ritraendone risultati soddisfacenti, che io non ho minimamente l' intenzione di contestare, ma che forse si possono intendere, più che per effetto di uno spostamento del CO dalla combinazione emoglobinica per opera dell' O libero, come un resultato dell' azione fisiologica dell' acqua ossigenata. Questa infatti, come anche gli Autori sunnominati hanno constatato nelle loro esperienze preliminari, produce accelerazione del cuore e del respiro, riferibile forse a quell' azione eccitante generale sul sistema nervoso centrale che, come è noto, l' acqua ossigenata e l' ossigeno compresso posseggono e che gli anestesici soli possono compensare.

*
* *

Se dallo studio dei fenomeni che si osservano nella intossicazione acuta per CO ci è dimostrato come esso possa dare origine a gravi fatti di avvelenamento per una azione specifica dispiegata sul sistema nervoso, noi troviamo di questo concetto una conferma nei molteplici e svariati fatti che costituiscono il gruppo dei *fenomeni post-tossici*, della cui essenza ci danno ragione altri disordini organici che si osservano nella intossicazione cronica per CO e che ci rivelano l' intimo meccanismo di azione di esso sulla vita dell' elemento cellulare. Ed anche in quest' ordine di fatti noi troviamo dei punti di analogia con ciò che si verifica nell' avvelenamento per HCN e per H_2S.

Gli effetti dell' avvelenamento cronico per CO non sono

---

[1] Spica e Menegazzi, *Sull' azione dell' acqua ossigenata negli avvelenamenti per ossido di carbonio.* (Atti del R. Ist. Veneto, T. LI, serie VII, tomo 4°, dispensa decima, pag. 1506, 1892-93.)

[2] Arch. der Pharmacologie, Bd. 230, 1892, pag. 609.

[3] Lussem, *Experimentelle Studien ueber die Vergiftung durch CO.* (Berlin, 1885.)

stati molto studiati. Von Borzyskowski [1] non parla che di degenerazioni dell'epitelio renale e del tessuto muscolare di varie parti del corpo. Marcacci [2] che studiò più attentamente questo avvelenamento cronico per CO provocandolo a bella posta in una cagna, oltre a notare una tolleranza sempre minore per il tossico, verificò che l'animale in esperimento andava presentando una progressiva diminuzione in peso, il quale andò a scemare in cifra complessiva di kgr. 3,900, per quanto l'animale avesse mangiato sempre di buon appetito la solita razione di vitto. Marcacci notò contemporaneamente la comparsa di impiagamenti estesissimi, che presentavano i caratteri degli impiagamenti da disturbo trofico. La necroscopia nulla fece rilevare di notevole, tranne un lieve grado di degenerazione del miocardio. Questi fatti, che sono identici a quelli osservati da P. Bert nell'avvelenamento cronico per cloroformio, stanno a dimostrare, secondo Marcacci, come tanto questo quanto l'CO *sieno dei veleni protoplasmatici, che a poco a poco attaccano e sconvolgono i processi nutritivi, riducendo gli animali l'ombra di sè stessi. Anzi l'azione distrofica dell'CO sembra anche più energica di quella del cloroformio, a giudicarne dalla estensione degli impiagamenti a tutto il corpo e dalla maggiore diminuzione del peso.*

Che fra tutti i tessuti organici il nervoso sia quello su cui di preferenza si fa sentire questa azione disalterante sull'elemento cellulare, lo dimostrano molti dei così detti fatti posttossici. Io non faccio cenno qui delle proteiformi successioni morbose che tengono dietro ad un'intossicazione per ossidc di carbonio, le quali sono espressione spesso di uno stato neuro-psicopatico già esistente e che l'avvelenamento mette in atto; ma bensì alludo alle paralisi, alle anestesie, ai disturbi trofonevrotici che dal tradursi col semplice arrossamento possono giungere a manifestarsi con le eruzioni pemfigoidi, con gli estesi décubiti, con le cangrene. Di tali fatti si può dire faccia parola ogni Osservatore che si sia occupato di questo argomento. Speciale valore merita la *amnesia retrograda*, di cui fanno menzione Barthelemy

---

[1] V. Borzyskowski, *Die Kronische CO-vergiftung.* (Greifswald, 1877.)
[2] Loc. cit.

et Magnan,[1] Rouillard,[2] Beauvais,[3] Boucherau[4] e Fallot,[5] sulla quale però spetta a Briand[6] il merito di aver richiamato l'attenzione degli studiosi. Questo disturbo della memoria è analogo a quello derivante dalla intossicazione alcoolica; la saturazione della sostanza tossica, sia alcool, sia ossido di carbonio, perturba intimamente la vita di certi elementi nervosi corticali, paralizzandone la funzione; e le amnesie non sono altro che un disturbo della funzione di certi elementi aventi una prevalente attività specifica, e quindi sono analoghe nella loro patogenesi alle anestesie e paralisi tossiche.

Infine, della grave offesa portata dall' CO al normale svolgersi della vita degli elementi nervosi danno conferma i fenomeni subiettivi della intossicazione quali ce li descrive Motet,[7] la cui auto-osservazione è tanto più importante in quanto i disturbi post-tossici si protrassero per varii giorni, mentre che l' influenza dei vapori di carbone non durò più di tre minuti.

Tutti questi fatti hanno analogia estrema con quelli che sono stati verificati nell' avvelenamento subacuto e cronico per H_2S. Anche questa sostanza tossica sconvolge eminentemente i processi nutritivi. È noto come i *vidangeurs* vadano facendosi progressivamente sempre più sensibili alla influenza delle emanazioni tossiche delle latrine, e come quelli tra di loro che una volta soffrirono il *plomb*, presentino una singolare predisposizione a ricadere. Questo hanno confermato con li esperimenti fatti su di loro stessi Kwilecki[8] e Greulich,[9] i

---

[1] Barthelemy et Magnan, *Intoxication par la vapeur de charbon.* (Annal. d'Hyg. publ. etc., T. 6°, 1881.)

[2] Rouillard, *Sur les amnesies.* (Thèse de Paris, 1885.)

[3] Soc. de méd. leg. de France, 11 févr. 1889.

[4] Id., ib.

[5] Fallot, *Note sur un cas d'amnesie rétrograde consecutif a l'intoxication par l'oxyde de carbone.* (Ann. d'Hyg. etc., T. 27, 1892.)

[6] Briand, *Note pour servir a l'histoire des amnesies toxiques produites par l'oxyde de carbone.* (Annal. d'Hyg. etc., T. 21, 1889.)

[7] Motet, *Intoxication par l'oxyde de carbone* [*Autoobservation*]. (Ann. d'Hyg. etc., 1894 mars.)

[8] Kwilecki, *Studien über die Giftigkeit des von Menschen inhalirten Schwefelwasserstoffs.* (Würzburg, 1890.)

[9] Greulich, *Neue Studien ueber die Giftigkeit des von Menschen inhalirten Schwefelwasserstoffs.* (Würzburg, 1892.)

quali per tutto quel periodo di tempo che durò l'avvelenamento lento per H_2S al quale si erano volontariamente sottoposti, andarono progressivamente deperendo, scemando in peso e facendosi sempre più sensibili all'influenza del veleno. Anche i fatti tossici e post-tossici sì obiettivi che subiettivi dell'avvelenamento per H_2S, ricordano esattamente quelli che presenta l'avvelenamento per CO, e depongono per un perturbamento funzionale del sistema nervoso centrale: tali la cefalalgia protratta per molto tempo dopo che ogni altro sintomo tossico si era dileguato (Lehmann, Sonnenschein), i movimenti di maneggio, di deglutizione, le anestesie, le paralisi, le distrofie, ecc., nonchè i fatti più complessi, ad es., i casi di demenza, come Hasselt [1] ha potuto verificare.

Gran parte di questi fenomeni si osserva anche nelle asfissie comuni di ragion meccanica ed in queste, come negli avvelenamenti per quelle sostanze tossiche di cui siamo andati discorrendo, si verifica il passaggio nel sangue di prodotti di incompleta combustione, quali l'acido lattico ed il glucosio. Dell'importanza di questo sintoma parlammo già a proposito dell'avvelenamento per HCN e vedemmo come la diminuzione delle combustioni della quale esso è l'espressione, sia un fatto conseguenziale alla eccitazione bulbare determinata dal tossico. Cahn,[2] Niesel,[3] Eulenburg [4] constatarono questo medesimo fatto nell'intossicamento per H_2S; Huber,[5] Senff [6] ed Iaksch [7] nell'avvelenamento per CO. Ora, dal momento che tanti dati di fatto forniscono un cumulo di elementi per ammetter un'analogia nell'azione tossica dell'HCN, dell'H_2S, e del CO, è logico riportare la genesi di tal fenomeno anche nell'avvelenamento per CO ad un meccanismo identico a quello accertato nel caso

---

[1] Hasselt (trad. ted. di Henkel), *Handbuch der Giftlehre*, Bd. II, pag. 883, 1862.

[2] Loc. cit.

[3] Dissertation, Greifswald, 1887.

[4] Loc. cit.

[5] Loc. cit.

[6] Senff, *Ueber den Diabetes nach der Kohlenoxydathmung*. (Dorpat, 1869.)

[7] Iaksch, *Ueber Glykosurie bei Kohlenoxydvergiftung*. (Prag. med. Wochenschr., n. 17, 1882.)

dell'avvelenamento per HCN, piuttosto che, come vorrebbe Araky,[1] alla diminuzione enorme di O nel sangue.

*
* *

Se riepiloghiamo in breve quanto siamo andati esponendo, possiamo stabilire le seguenti

Conclusioni

1° L'acido cianidrico, l'idrogeno solforato e l'ossido di carbonio esercitano sull'organismo animale una azione tossica identica, per quanto non eguale in grado.

2° Questa azione che ha da considerarsi universale su di ogni specie di protoplasma vivente, sia vegetale che animale, è dal punto di vista farmacologico elettiva sull'elemento anatomico del tessuto nervoso, del quale vengono paralizzate le proprietà essenziali dopo una fase iniziale di eccitamento.

3° Le modificazioni che queste sostanze tossiche inducono nel tessuto sanguigno, e specialmente lo spostamento dell'O dalla sua combinazione con la emoglobina, possono considerarsi quali coefficienti negli avvelenamenti subacuti o lenti, ma non danno ragione di tutte le manifestazioni tossiche dell'avvelenamento acuto:

a) perchè spesso compare e si espleta la fenomenologia tossica, anche quando non sono verificabili modificazioni di sorta nel tessuto sanguigno;

b) perchè il più delle volte, anche verificandosi queste, pure non sono di tal grado da produrre una grave ipoossiemia.

4° L'azione direttamente dispiegata sui centri nervosi, e sui bulbari in ispecie, nell'avvelenamento acuto, ci dà modo di intenderne e la fenomenologia ed il reperto necroscopico; essendo i fatti morbosi capitali che a quell'effetto conseguono, le

---

[1] Araky, *Ueber die Bildung von Milchsäure und Glykose im Organismus bei Sauerstoffmangel.* (Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. XV, H. 3-4, 1891; Bd. XVI, H. 3-6, 1892.)

modificazioni della funzione del cuore e del respiro, ma sopra tutto della pressione sanguigna.

5° Da ciò deriva il corollario terapeutico di dover soddisfare alla indicazione di eccitare i centri bulbari, mirando precipuamente a riattivare la respirazione ed a rialzare la pressione sanguigna.

Si ha fondata ragione per sperare di raggiungere quest' intento, ricorrendo all' uso prudente della atropina per injezione sottocutanea, nonchè ad un piccolo salasso ed alla consecutiva injezione endovenosa di una soluzione salina (cloruro di sodio) al titolo fisiologico ed alla temperatura del corpo.[1]

*
* *

Se ora torniamo a considerare da un punto di vista generale il problema della natura delle asfissie, dalla constatazione della identità dei sintomi che in esse verificansi siamo tratti ad ammettere una identità nel meccanismo patogenetico. In che veramente ed intimamente consista questo momento causale è forse sempre prematuro il definire. Certo è che la ipotesi di una intossicazione negativa per difetto di O nel globulo rosso, non è quella che sia maggiormente sorretta da validi argomenti nemmeno nel caso delle asfissie da causa meccanica. Infatti anche in esse il sangue contiene sempre una discreta quantità di ossiemoglobina non solo, ma altresì l' analisi dei sintomi tossici mette in rilievo la preponderanza di azione del CO_2 accumulato nell' organismo. In quanto poi alle asfissie tossiche per veleni emoglobinici, abbiamo veduto come la intossicazione si manifesti in tutta la pienezza dei fenomeni quando v' ha tuttora nel sangue una quantità di O disponibile più che sufficiente, e come altresì il meccanismo della intossicazione sia identico a quello

---

[1] Sul valore terapeutico del salasso e delle consecutive iniezioni endovenose di una soluzione di cloruro di sodio, vedasi, oltre la bibliografia sopra citata, anche il lavoro di Fubini e Modinos, *Iniezione endovenosa di soluto acquoso di cloruro di sodio nell' avvelenamento prodotto dall' orina di persona sana* (Arch. per le Sc. mediche, 1895, n. 1). Circa alla azione della atropina sul centro respiratorio, cfr. Levison, *Ueber den Einfluss des Atropins auf die Athmungsgrösse* (Berliner Klinische Wochenschr., 1894, n. 39).

che si osserva nell'avvelenamento per HCN nel quale invece di una *ipo-*, si ha una *iper-ossiemia*. Di più, considerati nei loro effetti, questi agenti tossici HCN, H_2S, CO, essi hanno col CO_2 una sorprendente analogia. Tutti hanno universalità di azione ed altresì lo stesso valore farmacologico di agenti in definitiva anestesici ed il significato fisiologico di perturbatori del normale trofismo organico.

Talchè, in definitiva, la natura intima di tutte le asfissie sembra riferibile a fatti di arresto o di inibizione pel risentimento dei centri nervosi, veri reattivi di sensibilità, di fronte al principio tossico che viene in loro contatto.

Ond'è che ci sentiamo disposti, rovesciando la proposizione del Perrin il quale voleva escluse dalle asfissie quelle tossiche per CO ecc., ad includere tra le asfissie tossiche anche quelle dipendenti da un arresto dello scambio respiratorio per un ostacolo meccanico che impedisca la funzione normale della respirazione esterna.

CONTRIBUTO ALLO STUDIO

DELLE

ANOMALIE DI SBOCCO DEGLI URETERI

E ALL' INNESTO DEGLI URETERI IN VESCICA

DEL

PROF. FRANCESCO COLZI

Fra le anomalie degli ureteri, importanti per il chirurgo, vi hanno quelle costituite dallo sbocco anormale di essi.

L' anomalia di sbocco può aversi in ambedue gli ureteri, in uno solo, essendo due gli ureteri, oppure può trovarsi in un uretere soprannumerario.

Si sono trovati ureteri, che sboccavano nell' intestino, nel retto, nell' ombelico, nelle pareti addominali, nelle vescichette seminali, nell' uretra, nella vagina, e nella vulva. La maggior parte di queste deformità erano però accompagnate da altri vizi di conformazione, per i quali la vita si rendeva impossibile.

Anomalie dell' uretere riscontrate, sia pur raramente, nella donna, sono quelle consistenti nello sbocco di esso nella vagina, o nella vulva, o in vicinanza dell' uretra. In alcuni casi probabilmente si aveva, come ho detto sopra, coesistenza di tali altre lesioni, per le quali la vita del feto era impossibile: in altri casi rarissimi gli individui erano viventi, e alcuni di essi in età avanzata.

Tra questi una inferma esaminata da Seller, la quale aveva una incontinenza di orina, dipendente dallo sbocco di un' uretere, incerto se fosse soprannumerario, situato al lato destro dell' uretra.

Massari in una bambina di 4 anni trovò all' autopsia i due reni fusi in una massa unica di cui il segmento sinistro era

molto atrofico. L'uretere sinistro, ristretto in varii tratti immetteva con una finissima apertura nel prepuzio del clitoride.

Baker osservò una donna che perdeva orina per una fistola uretero-vaginale congenita: è probabile si trattasse in questo caso di un uretere soprannumerario, perchè la quantità di orina che scolava per l'apertura anormale, era piccola, in confronto con la quantità di orina emessa dalla vescica.

Iosso, in una bambina di tre settimane, trovò all'autopsia un rene destro doppio: un uretere dei due reni sboccava nella vulva, presso l'uretra, mentre l'altro sboccava in vescica.

Emmet riscontrò pure una fistola uretero-vaginale congenita in una donna di 30 anni.

Davenport descrisse un'anomalia di sbocco dell'uretere vicino al meato uretrale in una donna.

Il Bois (d'Aurillac) osservò pure una donna con uno sbocco ureterale al lato del meato uretrale.

Dei pochissimi casi riscontrati nella letteratura quasi tutti si riferiscono ad anomalie di sbocco di ureteri soprannumerari, o appartenenti a reni dotati di una funzionalità minima: in nessuno almeno è detto che la quantità dell'orina, emessa per lo sbocco anormale, si avvicinasse a quella raccolta in vescica. Che anzi, in alcune osservazioni, si accenna a scarsa quantità di orina emessa da un orificio piccolissimo, nel quale si poteva, solo a stento, penetrare con una sonda da punti lacrimali.

Credo perciò utile riferire assai estesamente un caso di fistola congenita ureterale da me osservato, curato felicemente, e che presenta, sembrami, non comune interesse.

Giulia Squarcini ha i genitori vivi e sani, tre fratelli e due sorelle pure viventi: un fratello morì a 23 anni per malattia acuta appena terminato il servizio militare: uno dei fratelli che vivono, subì l'amputazione di una coscia per una malattia, sulla quale la malata non sa dare i necessari schiarimenti. Fu mestruata a 15 anni: le mestruazioni sono state sempre regolari, piuttosto abbondanti; solo una volta nell'anno decorso si interruppero per 2 mesi. La ragazza non ricorda di avere avuta alcuna malattia dell'infanzia e neppure in questi ultimi anni è mai stata malata. Ha saputo dalla sua mamma che fino da piccina sempre perdette l'orina goccia a goccia e mai la mizione cessò d'essere volontaria e regolare nelle 24 ore, emettendo sempre piccola quantità d'orina.

Quando orinava (tre o quattro volte nelle 24 ore) faceva circa un mezzo bicchiere d'orina.

Per lo sgocciolio continuo dell'orina è stata obbligata a portare una pezza che si cambiava tre o quattro volte nella giornata; di notte poi bagnava con una macchia assai estesa il letto.

L'orina che manteneva umide le parti genitali vi aveva determinato un discreto eritema.

La malata mai ebbe a provare dolore alla regione renale: alla Squarcini mai sembrò l'orina sanguinolenta o torbida; ma sempre la riscontrò trasparente.

La Squarcini è una ragazza di media statura, con masse muscolari bene sviluppate ed il pannicolo adiposo piuttosto abbondante. Il colorito della pelle è pallido; lo scheletro regolare. Senza poterla considerare una cretina, la Squarcini non è molto intelligente ed in alcuni momenti ha uno sguardo languido, appassionato e quasi lascivo, benchè conservi sul suo corpo i segni della fisica verginità. Le mammelle si presentano molto pronunziate ed il monte di Venere ricoperto di abbondanti peli. L'esame del torace e dell'addome non fa riscontrare alcun che di anormale. I reni, per quanto può resultare dalla palpazione praticata colle debite norme, anche sotto la narcosi, dalla percussione semplice e dalla percussione unita all'ascoltazione (benchè pur troppo tutti questi mezzi talvolta siano insufficienti a dare un'idea esatta delle qualità fisiche del rene), sembrano presso a poco di eguale e normale volume e forma.

Grandi e piccole labbra e forchetta ben conformate; clitoride di media grandezza, urifizio uretrale piuttosto ampio. L'imene è molto sporgente e presenta due aperture come se bifenestrato: una di queste è più ampia, a forma circolare e permette l'introduzione del dito esploratore (Fig. *A*). L'altra superiore e verso sinistra ha una forma a fessura con una direzione dall'alto al basso e da destra verso sinistra, partendo da sotto il meato uretrale, presentando le apparenze come se fosse prodotta da un distacco dell'inserzione della base dell'imene dal vestibolo o come se un lembetto d'imene attaccato per le due estremità al bordo esterno di un infundibolo (che più sotto descriverò) pendesse a mo' di una briglia nell'ostio vaginale. L'imene non presenta traccie di sfrangiature e cicatrici. Mentre l'apertura più grande dell'imene è di forma circolare e corrisponde alla vagina normale, l'apertura eccentrica superiore sinistra corrisponde all'apertura di un canale, che si trova al lato esterno sinistro e ad un livello un poco più basso del meato uretrale. Con quell'apertura l'imene non aderisce che in due tratti limitati in alto e in basso ed ha l'apparenza come se quell'apertura imenale fosse determinata dal distacco dell'inserzione dell'imene con un tratto di scalpello. Tanto è vero che respingendo in fuori quella bandelletta di imene, che separa le due aperture, si adatta esattamente al bordo del vestibolo, resultandone un'apertura unica dell'ostio vaginale che assume quell'aspetto che si suole avere nei casi d'imene a

perforazione centrale. Dall'apertura del canale gocciola un liquido simile all'orina. Il canale ha un'apertura nella quale si può introdurre una candeletta di 9 mm. di diametro senza che questa possa penetrare oltre un centimetro come se fosse un cul di sacco. Questo è aderentissimo alla vagina e guardando attentamente in esso si vede in alto, in avanti ed un poco internamente, un orificio che si può sondare con uno strumento di 2 mm. di diametro. Con questo strumento si penetra per un 30 centimetri e lo strumento prende la direzione verso il lato sinistro dell'utero, verso la sinfisi sacroiliaca e si spinge colla massima facilità nella regione renale. Col riscontro vaginale, rettale e vescicale (durante la esplorazione digitale della vescica) si può notare che il canale, entro il quale sta lo strumento chirurgico, non ha valide aderenze nè colla vagina, nè colla vescica, nè coll'utero e che il canale si estende verso la regione renale, passando a 2 cent. a sinistra del collo uterino, si porta di contro la sinfisi sacro-iliaca e di qui in alto al lato sinistro della colonna vertebrale, avendo cioè la direzione dell'uretere normale. La sondatura del canale non riesce molto molesta, è piuttosto dolorosa se si adopra uno specillo pieno e se si lascia in sito per qualche tempo, l'ammalata avverte allora un dolore vivo nella regione renale sinistra, che si dilegua col ritirare dello strumento e dopo che è uscito dall'apertura del canale un getto di liquido con tutti i caratteri fisici e chimici dell'orina. Introducendo un piccolissimo catetere invece di uno specillo, si vede gocciolare da esso l'orina e questa manovra non arreca dolore. Iniettando per esso canale una soluzione normale di cloruro sodico con un colore di anilina si ridesta molto dolore, che si irradia nella regione renale dopo averne introdotto 6 centimetri cubici; detta soluzione non passa in vescica e refluisce a getto dalla apertura appena si ritira lo schizzetto da iniezione. Dalla vescica colla siringa si estrae dell'orina e mantenendo vuota la vescica a mezzo della siringa si vede ciò nonostante, che dall'apertura sopra notata al lato del meato uretrale, gocciola orina.

Niun dubbio adunque che nel nostro caso non si abbia a che fare con una anomalia di sbocco dell'uretere, in altri termini che l'apertura notata al lato sinistro e un poco al disotto dell'uretra non sia il canale escretore del rene sinistro. Ma è esso il solo condotto escretore del rene sinistro oppure se ne hanno altri, cioè è il caso di un rene con uretere multiplo con sbocco normale e l'altro anomalo?

Intanto dai dati raccolti fino adesso è certo che il canale si sonda fino al rene (30 cent.); iniettando con uno schizzetto per l'apertura un liquido colorato, questo non penetra in ve-

scica, il che dimostra che se vi è uretere doppio, la divisione dell' uretere deve essere molto alta. Inietto allora il liquido colorato portando la sonda gradatamente molto in alto fino a 30 cent. e mai il liquido colorato passa in vessica. Procuro anche di mantenere chiuso lo sbocco dell' uretere anomalo per vedere se la quantità di orina nella vessica aumenta, ma questo non si verifica. Rimane solamente da stabilire se si tratta di un rene con bacinetto ed uretere doppio. Per verificare ciò io lascio per due volte, 18 ore il catetere nell' uretere anomalo e raccolgo l' orina e la paragono con quella versata in vescica. La quantità uscita dal catetere uguaglia presso a poco quella emessa dalla donna per l' uretra 650 e 700 grammi: e la qualità dell' orina ha i medesimi caratteri tanto quella raccolta dalla vescica che dall' uretere. Questo rende ragionevole credere che tutta la orina secreta del rene sinistro venga fuori per il canale che sbocca nell' ostio vaginale. Per escludere la presenza di altri ureteri, appartenenti al rene sinistro e per escludere il caso di un rene sinistro doppio, esperimento il cateterismo degli ureteri, ma non mi riesce questa manovra che dopo la dilatazione dell' uretra introducendo sulla guida del dito lo strumento in vescica. Riesco così a trovare lo sbocco dell' uretere destro e sondarlo fino al rene, mentre in altra parte della vescica non mi è possibile trovare altro sbocco ureterale. Anche l' esame col cistoscopio del Nitze non mi fa apprezzare che un solo orifizio dell' uretere.

Asportando un brandello di mucosa dell' infundibulo, trovo all' esame microscopico che l' epitelio è cilindrico, di altezza media, mentre l' epitelio della vagina è pavimentoso stratificato.

L' uretra è di ampiezza e lunghezza normale, la vescica normale, facilmente distensibile.

La Squarcini orina 2-3 volte per giorno, l'orina dall'uretra è emessa in quantità oscillante fra i 600 e gli 800 grammi, presso a poco in quantità uguale a quella raccolta dal canale ritenuto l' uretere sinistro.

Le qualità fisico-chimiche dell' orina dei due canali sono uguali.

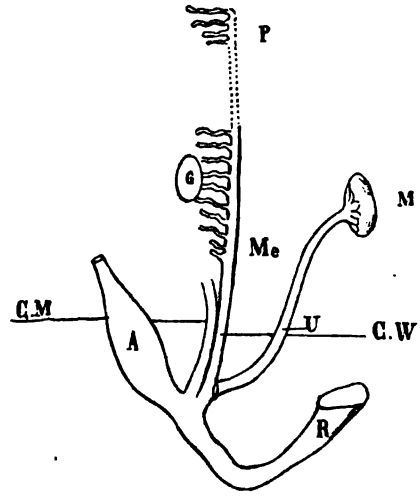
Le mestruazioni sono regolari. L'utero mobilissimo è in posizione e di grandezza normali, la sua cavità misura 6 centimetri scarsi. Gli annessi sono pure normali.

Si tratta adunque nel nostro caso di una incontinenza di orina determinata da anomalia di sbocco dell'uretere sinistro nella parte inferiore della vagina presso il vestibolo al lato dell'orifizio uretrale.

Come interpretare questa conformazione speciale?

Conoscendo i molti cambiamenti ai quali va soggetto l'apparecchio uro-genitale durante lo sviluppo embrionale, è necessario riassumere colla massima brevità le nozioni di quella parte di embriologia per vedere se in esse si trova spiegazione della produzione dell'anomalia riscontrata nel nostro caso, in altri termini se nella vita embrionale esiste una condizione anatomica simile a quella da noi riscontrata.

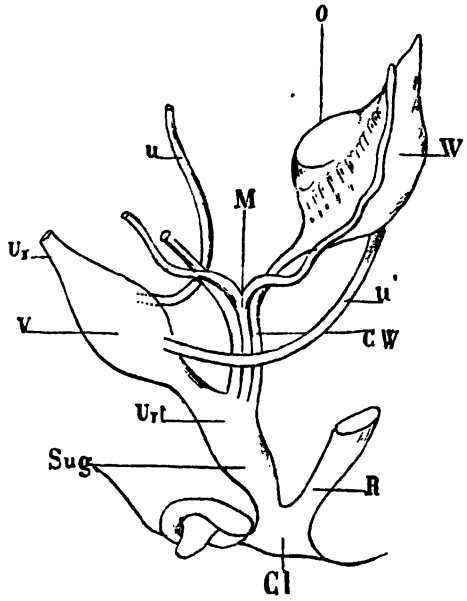
Fino ad un certo periodo della vita embrionale il tubo collettore dell'orina è un canale rivestito da epitelio che, se-



A Vescicola allantoide — CM Canale Müller — CW Canale Wolff — Me Mesonefros
M Metanefros — G Glandula genitale — P Pronefros — U Uretere — R Retto.

condo alcuni, è proveniente dalla somatopleura, secondo altri è dipendente dall'ectoderma e per altri infine ha origine da ambedue i foglietti. Comunque sia la sua origine, questo canale

che si estende quasi dalla parte superiore fino alla parte inferiore dell'embrione, riceve il prodotto di secrezione di due organi, il pronefro o rene cefalico ed il mesonefro o corpo di Wolff o rene primordiale, come dir si voglia. Questi due organi costituiti da corpuscoli pressochè simili a quelli di Malpighi e da tubuli hanno importanza differente nei vari animali, in alcuni costituiscono l'organo incaricato della secrezione renale, che rimane per tutta la vita, in altri animali: essi organi non hanno che una apparizione temporanea nello sviluppo embrionale e sono sostituiti nella loro funzione dalla costituzione del



CW Condotto di Wolff — **Cl** Cloaca — **M** Canali di Müller — **u' u** Ureteri con sbocco normale — **O** Ovaio — **Urt** Uretra — **R** Retto — **V** Vescica — **Sug** Seno urogenitale che si trasformerà in vestibolo — **W** Corpo di Wolff — **Ur** Uraco.

metanefro o rene definitivo. Nell' uomo del rene cefalico appena se ne hanno tracce; il rene primordiale ha una importanza maggiore nell' uomo, perchè rimane come organo secernente assai bene costituito dalla fine della seconda settimana fino verso il 35° giorno per scomparire poi gradatamente come organo di secrezione urinosa.

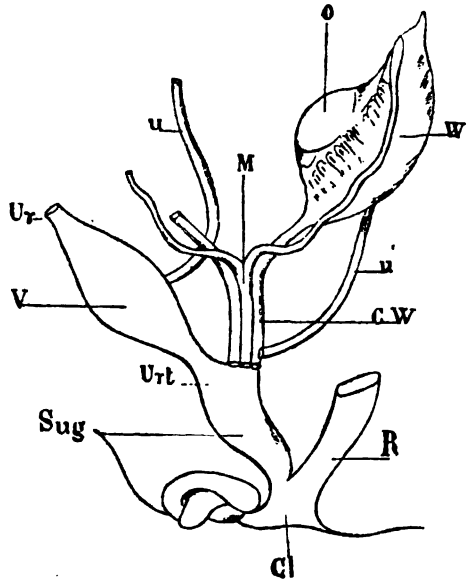
Il corpo di Wolff prende parte nel maschio alla formazione di organi interessanti, mentre nella donna non ha che una importanza secondaria.

L'allantoide consta di due parti una porzione intra ed estra addominale. Nella porzione addominale l'allantoide presenta una forma affusata: di essa una porzione diciamo così ombelicale ristretta è l'uraco, una porzione media slargata che è la vescica orinaria, una porzione inferiore ristretta che sbocca insieme coll'intestino nella cloaca. Questa porzione ristretta dell'allantoide nell'uomo è destinata tutta a diventare uretra, mentre nella donna solo in parte. Infatti in un certo punto di questo tratto inferiore dell'allantoide ristretto sboccano i canali del Wolff ed altri due canali, sui quali ritorneremo più tardi e che si chiamano i canali del Müller. L'uretra della donna si arresta corrispondentemente allo sbocco dei due (4) canali.

Quel tratto del canale allantoideo ubicato fra lo sbocco dei dutti del Müller e la cloaca si chiama seno uro-genitale e vedremo poi a cosa è destinato.

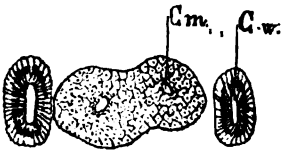
Ecco ora come si costituiscono il rene definitivo e l'uretere. Nelle vicinanze dello sbocco del canale di Wolff nella sua parte posteriore si forma una evaginazione epiteliale, la quale si dirige in alto e in dietro del corpo di Wolff e forma un tubo rivestito da epitelio, l'uretere, slargato in alto. Da questo tratto slargato (bacinetto) partono dei prolungamenti, i quali formano i calici, i canalicoli collettori e secondo alcuni gli altri canali renali, compresi i glomeruli di Malpighi, mentre per altri autori l'apparecchio veramente secernente del rene si svilupperebbe da un blastema ubicato nelle vicinanze del corpo di Wolff, ed esso apparecchio non si innesterebbe che secondariamente con i tubi collettori venuti dal canale di Wolff. Intanto nella parte più bassa dell'uretere per proliferazione del tessuto interposto ai due canali, uretere e canale di Wolff, si determina uno spostamento dell'uretere medesimo che si separa dal canale di Wolff, subisce come un movimento di rotazione e viene spinto in avanti, fino che sbocca nella porzione vescicale dell'allantoide. Così mentre prima l'uretere avrebbe versato il suo liquido per mezzo della sua unione col

canale di Wolff nel seno uro-genitale nelle vicinanze di quella parte ristretta dell'allantoide che costituisce nella donna l'orifizio uretrale, per quegli spostamenti suaccennati l'uretere ol-



CW Condotto di Wolff — **Cl** Cloaca — **M** Canale di Müller — **u** Uretere normale — **O** Ovaio — **u'** Uretere anormale che non si è distaccato dal canale di Wolff — **Urt** Uretra — **R** Retto — **V** Vescica — **Sug** Seno uro-genitale che si trasformerà in vestibolo — **W** Corpo di Wolff — **Ur** Uraco.

trechè essere separato dal canale di Wolff versa il suo contenuto nella vescica orinaria. Lo sbocco del canale di Wolff si



Cm Canali di Müller riuniti — **Cw** Canali di Wolff.

trova lateralmente ed un poco in avanti all'apertura inferiore al canale di Müller, il quale canale si origina dall'epitelio che riveste la faccia esterna del rene primordiale e dal livello del corpo di Wolff si dirige in basso accollato al dutto di Wolff

fino a sboccare nel sino uro-genitale. In tal modo i due canali mülleriani si trovano accollati insieme, mentre i canali del Wolff stanno lateralmente ad essi.

I due dutti di Müller (nella donna) si fondono in basso e costituiscono la vagina e l'utero. La cloaca scompare perchè si forma un tramezzo (perineo) che separa il retto dal sino uro-genitale ed il sino uro-genitale si scorcia notevolmente e viene a costituire il vestibolo della vagina. In questo sboccano i due canali riuniti di Müller (vagina), l'uretra ed anche i canali di Wolff, ma questi meno nella troia ed in qualche altro animale si obliterano prendendo parte alla costituzione della vagina e dell'imene, membrana che secondo la massima parte degli autori sarebbe costituita dall'estremità inferiore dei due condotti Mülleriani saldati insieme e forse dai residui del dutto di Wolff (secondo il Pozzi l'imene sarebbe una dipendenza dell'ectoderma).

Nella donna non sempre l'estremità inferiore del dutto di Wolff è obliterata, ma può persistere come un canale (del Gärtner) che sbocca al lato dell'apertura dell'uretra, aderente alla vagina e alla parete uterina.

Secondo le osservazioni del Kocks, Gärtner, Debierre, Dohrn, Rieder, e di altri, il canale di Wolff può persistere nella donna adulta, come un canale più o meno sviluppato, aperto, o chiuso, con strozzamenti, anfrattuosità, ecc., che si trova nello spessore della vagina e dell'utero, e può in basso presentare un'apertura nelle vicinanze dell'orifizio dell'uretra.

Non mi prolungo a parlare dei cambiamenti del corpo di Wolff, della formazione dell'ovaio e della tromba, perchè non hanno importanza per il nostro caso.

Come sopra ho detto l'apertura attraverso alla quale sgocciolava l'orina e che sembrava essere lo sbocco del canale escretore del rene sinistro, si trovava nei pressi dell'uretra in un tratto ove da vari autori è stato trovato lo sbocco dei canali del Wolff quando non si sono obliterati: (I così detti canali del Gärtner).

Premesso ciò, come spiegare le alterazioni notate nella nostra inferma? Varie ipotesi erano da prendere in esame.

Una delle prime ipotesi era quella che, nel nostro caso, vi fosse persistenza del rene primordiale col suo apparecchio escretore, il quale sarebbe sboccato insieme coi tubi di Müller, riuniti e formanti la vagina, nel sino uro-genitale trasformato in vestibolo. Tenendo conto che un solo vertebrato, il Bdellostoma (ciclostomi) conserva durante la vita il rene primordiale sotto la forma semplice che possiede al principio dello sviluppo negli altri animali; tenendo conto che nell'uomo adulto non si è mai osservata la persistenza della funzione di quell'organo, considerando che non sarebbe probabile che un rene primordiale, anche rimasto come organo definitivo, avesse acquistato una funzione completa, la forma e la grandezza fisiologica del rene definitivo, come risulta nel nostro caso, non ci sembra ammissibile quella ipotesi.

Innanzi di progredire oltre, mi piace ricordare come nel mio caso la disposizione del canale anormale sia la seguente:

L'apertura del canale di sbocco, che si trova al lato dell'uretra, è grande, e permette l'introduzione di una candeletta di nove millimetri di diametro, la quale s'introduce per l'estensione di un centimetro e lì si arresta, avendosi come un fondo cieco.

Nella parte anteriore di questo cul di sacco, si nota un'apertura nella quale si penetra a stento con una candeletta di due millimetri in un canale che si dirige in alto per trenta centimetri fino nella regione del rene sinistro. Mentre le pareti del cul di sacco aderiscono validamente alle pareti vaginali, l'altro canale, a mezzo della siringa introdottavi, e mantenendo un dito in vagina, nel retto e nella vescica, lo si sente scorrere sulla parete vaginale, uretrale e vescicale mostrandosi da quegli organi indipendente, e decorre al lato dell'utero a 2 centimetri da esso, assumendo, da quest'organo in sopra, tutti i rapporti propri dell'uretere. Tali caratteri non si sono mai verificati in quei condotti che sono stati in alcuni casi riscontrati e ritenuti come canali di Wolff persistenti. Questi canali di Gärtner avrebbero, secondo gli autori che li hanno riscontrati ed illustrati, come sopra si è accennato, rapporti molto intimi colla vagina e coll'utero.

Adunque nel mio caso non si può pensare che, almeno la

massima parte del condotto escretore dell'orina, dal cul di sacco in sopra, ossia da 1 centimetro in sopra dell'apertura estrema, sia dovuto alla persistenza del canale di Wolff e conviene ritenere che sia l'uretere.

Quanto al cul di sacco notato io non credo doverlo ritenere parte dell'uretere. Non è verosimile ammettere che l'uretere termini con quella dilatazione ampollare; che anzi si vede, esaminando attentamente, come se l'uretere sbocchi in quel cul di sacco senza essere in continuazione con esso, e sembrano come due canali differenti l'uno dei quali imbocchi nell'altro che è chiuso alla parte superiore.

Se non fa parte dell'uretere a che cosa è dovuto questo cul di sacco? Tenendo conto che in un dato periodo embriologico l'uretere è in comunicazione coll'estremità inferiore del condotto di Wolff, si può pensare che questo tratto slargato stia a rappresentare i resti di quel condotto. È vero però che i canali (di Gärtner) che si ritrovano in alcuni animali in condizioni fisiologiche, in altri come anomalie di sviluppo, e che rappresentano i resti del canale di Wolff, hanno un'apertura piccola ed un calibro sottile. Non sempre questo dovrebbe esser vero. Se si ricorda che secondo la opinione di embriologi eminenti, i condotti di Wolff nella loro estremità terminale si dilatano e le pareti si fondono con quelle della vagina e secondo alcuni dell'imene, si comprende facilmente come questo cul di sacco ben può stare a rappresentare l'estremità inferiore del condotto di Wolff rimasto pervio. Inoltre alcuni embriologi illustri, in casi di mancanza completa della vagina, utero ed ovaia, avrebbero trovato una vulva ben conformata ed un imene al di dietro del quale stava un cul di sacco, e questo sarebbe stato costituito, secondo essi, dalle estremità inferiori dei canali di Wolff.

Dunque la dilatazione presentata nel nostro caso non sta contro l'ipotesi che il cul di sacco sia dovuto ai resti dei condotti di Wolff. D'altra parte il trovarsi sul lato anteriore e superiore di esso un altro condotto, che per il suo decorso e per le qualità del liquido che l'attraversa sembra l'uretere, conferma la nostra ipotesi. Avrebbe infatti persistito quella condizione anatomica che si ha in un periodo della vita embrionale, nel

quale l'uretere comunica con l'estremo inferiore dei dutti di Wolff. A questo punto potremmo domandarci se è dovuta alla persistenza del resto del canale di Wolff la anomalia di sbocco dell'uretere, o se piuttosto l'anomala disposizione dell'uretere è la causa della persistenza del condotto di Wolff; o se è un vizio che ha colpito ambedue gli organi. Certo che sboccando l'uretere non direttamente nel seno urogenitale ma a mezzo della porzione inferiore del canale di Wolff, io non mi saprei spiegare, ammettendo un'anomalia che avesse colpito il solo uretere, il fatto di trovare l'uretere che sbocca nel vestibolo; ma invece esso avrebbe dovuto terminare a fondo cieco, a meno che, per la distensione subita dall'uretere per l'orina, esso non si fosse rotto nella vagina, o nei pressi del vestibolo, e fosse rimasta un'apertura fistolosa. È ciò probabile? Con la distensione prodotta dall'orina non avrebbe piuttosto il rene stesso subito atrofia? Ma se anche si fosse verificata l'apertura di sbocco dell'uretere, questa doveva essere piccola, con bordi di aspetto quasi cicatriziale, e molto probabilmente il rene avrebbe subito tale alterazione da non funzionare normalmente come nel nostro caso. Allora avendo bene in mente che esiste nello sviluppo embrionale un processo formativo, che determina la separazione del canale del Wolff dall'uretere, e lo sbocco di questo nella vescica, si deve considerare come non prodottosi nel nostro caso quel processo: è avvenuto come un arresto di sviluppo di quel tessuto intermediario che si frappone fra l'uretere e il dutto di Wolff nella sua ultima porzione.

Quanto alla causa dell'essere rimasto pervio l'estremo inferiore del canale del Wolff, credo dipenda dalla persistenza dello sbocco dell'uretere nel canale di Wolff, inquanto l'orina che si è versata continuamente attraverso di esso nel seno urogenitale, ha impedito il coalito e la obliterazione di quel tratto inferiore del canale Wolffiano. Non credo che si debba prendere in discussione se quel cul di sacco non sia un resto di canale di Müller: in altri termini non si tratti nel nostro caso di una vagina duplex solo nel suo estremo inferiore, e che l'uretere in essa sbocchi. A questa ipotesi credo trascinerebbe un poco l'essere l'imene bifenestrato, e il corrispondere un'apertura imenale

esattamente a quella del cul di sacco più volte detto. Contro quell'ipotesi, sta il fatto che l'imene non aderisce agli orli dell'infundibolo, come avrebbe dovuto fare almeno per quelli che considerano l'imene come prodotto dall'estremo inferiore del canale di Müller. È vero però che per il Pozzi, che considera l'imene come produzione ectodermica, e che estende il vestibolo fino a un millimetro sopra l'imene, quel fatto non sarebbe contrario. Però la strettezza e la poca profondità di quell'infundibolo, insieme alla regolare forma ed ampiezza della vagina, ed alla mancanza di qualsiasi altra anomalia nell'apparecchio genitale, rendono poco ammissibile quell'ipotesi. Infine, l'essere quel cul di sacco tappezzato da epitelio cilindrico, mentre l'epitelio vaginale è pavimentoso stratificato, escludono che nel nostro caso si tratti di vagina duplex parziale.

Si pensò anche da taluno (Mathios-Daval) di potere spiegare la nostra deformità ammettendo che l'uretere, invece di originarsi dalla parte più bassa del canale di Wolff, fosse sorto dalla parte alta di esso, e quindi, trovandosi a molta distanza dalla porzione vescicale dell'allantoide esso non avrebbe potuto innestarsi colla vescica.

Senza potere assolutamente escludere tale ipotesi, mi sembra che in questo caso la porzione di condotto di Wolff persistente avrebbe dovuto risalire al disopra della vescica, in altri termini il canale che si aveva in esame avrebbe dovuto contrarre rapporti molto intimi colla vagina fino alla sua porzione più alta e forse coll'utero, come è stato osservato quando è rimasto persistente un lungo tratto del canale di Wolff.

Un'altra ipotesi fu pure fatta (Secheyron) per spiegare la deformità che noi stiamo illustrando, cioè che l'uretere fosse stato tirato in basso dal canale di Wolff, non essendosi distaccate quelle aderenze che esistono tra l'uretere e il canale di Wolff. È probabile che ciò non sarebbe stato sufficiente se fosse avvenuto quel processo neoplastico che è destinato ad allontanare e a distaccare l'uretere dal dutto di Wolff: si rientrerebbe in ogni modo nell'ipotesi di un arresto di sviluppo del processo destinato ad allontanare l'uretere dal condotto di Wolff e ad innestarlo in vescica.

Altre ipotesi potrebbero farsi sullo aspetto particolare bifinestrato dell'imene. Si potrebbe ritenere che nel nostro caso venga a convalidare la opinione di quelli embriologi che ammettono, che nella costituzione dell'imene prenda parte il dutto di Wolff. L'essere rimasto quest'organo nella nostra inferma beante a sinistra e slargato sarebbe la causa dell'apertura, che si trova sul lato sinistro e superiore dell'imene, poichè sarebbe mancata su questa parte dell'imene la trasformazione fisiologica dell'organo, che in parte lo costituisce, essendosi sviluppata sul lato sinistro solamente la porzione Mülleriana dell'imene.

Mi si potrà obiettare che nei casi, nei quali è stata trovata pervia la estremità inferiore del dutto di Wolff, tale perforazione dell'imene non esisteva. In quei casi finora descritti però l'apertura del dutto era piccolissima appena percettibile, non come nella nostra operanda slargata: quindi si può ritenere che negli altri casi una parte del dutto abbia subìto la trasformazione medesima, mentre nella nostra donna vi sia completa mancanza di trasformazione dell'estremo inferiore del canale di Wolff e quindi la deformità in questione.

*
* *

La infermità della Squarcini era assai grave; per lo sgocciolio dell'orina essa si trovava continuamente bagnata, era perciò costretta a cambiarsi le vesti di sovente e tuttavia puzzava sempre fortemente di orina; i pudendi e la faccia interna delle coscie erano irritati.

Per la posizione anormale di sbocco dell'uretere non sarebbe stata difficile la infezione del canale, la quale si poteva anche propagare al rene. Conveniva dunque intervenire. Innanzi tutto è bene ricordare che nel nostro caso per gli esami fatti, con molta probabilità, se non con assoluta certezza, doveva trattarsi di un rene sinistro, funzionante come il destro, con uretere unico: di qui la necessità di conservare una glandula importante per la vita, ben funzionante, e al tempo stesso di conservare il suo unico dutto escretore. Non sarebbe dunque stata prudente e consigliabile la estirpazione del rene; ed al tempo stesso la chiusura artificiale del canale, per ottenere

l'atrofia del rene, oltrechè assai difficile, avrebbe, se riuscita, essendo come si è detto, quel canale il solo dutto escretore, determinata la soppressione della funzione del rene, dopo la formazione di una idronefrosi più o meno voluminosa, transitoria o definitiva.

Il Baker in un caso di fistola ureterale congenita, con apertura vicino al meato urinario, squarciò il tragitto fistoloso, e fatta un'apertura della vescica in vagina fissò l'uretere alla vescica. L'operazione ebbe buon risultato quantunque un anno dopo si fosse formato un calcolo attorno ad un filo di sutura. L'Autore fa rimarcare che la quantità di orina che scolava dal canale anormale non formava la metà della quantità totale dell'orina emessa, il che poteva esser dovuto o alla piccolezza del rene sinistro, o all'esistenza di un rene soprannumerario sinistro, o a che l'uretere con sbocco anormale non fosse che un uretere soprannumerario.

Il Baum ebbe a curare un caso di uretere soprannumerario che sboccava a sinistra dell'orificio uretrale e presentava un rigonfiamento vicino e al di sotto dell'uretere destro. L'Autore eseguì la cistotomia soprapubica, incise la vescica di contro il rigonfiamento ureterale, ne escise un tratto e suturò la muccosa della sacca ureterale con quella della vescica. Alla parte periferica della dilatazione legò, dalla parte della vagina, l'uretere e ottenne la guarigione essendo rimasta la inferma con un'ernia ventrale della grandezza di una testa di feto e avendosi avuto la formazione di una concrezione in vescica.

Il Davenport in un caso nel quale l'uretere sboccava al lato dell'uretra, praticò dalla via della vagina la dissezione dell'uretere e lo fissò in un'apertura della vescica. In due sedute potè ottenere la guarigione.

Il Tauffer osservò una donna che presentava un uretere soprannumerario che sboccava nella parete uretrale di sinistra. Egli a mezzo della cistotomia soprapubica aprì l'uretere dall'interno della vescica: escise poi e cauterizzò in parte il tratto inferiore dell'uretere che aveva uno sbocco anormale. La guarigione fu completa.

L'Emmet si accinse ad operare dalla via della vagina una

donna affetta da sbocco dell' uretere nella parte più alta della vagina. Egli però non praticò l' innesto diretto dell' uretere in vescica, ma si propose invece di creare un tratto d' uretere colla parete vaginale, che doveva congiungere in un secondo tempo l' uretere colla vescica. La prima operazione riuscì bene. La donna morì dopo un anno per una malattia intercorrente. Non ho potuto comprendere dalla relazione di quella operazione se il secondo tempo della operazione era stato eseguito.

Il Bois (d'Aurillac), in un caso di sbocco ureterale vulvare, si propose di operare in due tempi, cioè di creare prima una comunicazione fra uretere e vescica e poi di chiudere lo sbocco anormale. Per determinare la comunicazione fra uretere e vescica introdusse un piccolo coltello smusso nell' uretere alla profondità di quattro centimetri, sezionò la tramezza uretero-vescicale per una estensione di un centimetro, e cercò di mantenere aperto quell' orificio passando una sonda per esso ogni giorno. Una gravidanza sopraggiunta mentre la malata era in cura gli impedì di completare il piano operativo.

I casi surriferiti, in alcuni dei quali si trattò manifestamente di ureteri soprannumerari con sbocco anormale, negli altri non si potè, con l' esame clinico, bene stabilire in quali rapporti stesse l' uretere con sbocco anormale col rene, furono operati coll' intendimento di creare una comunicazione fra l' uretere e la vescica, un' anastomosi fra uretere e vescica distruggendo l' uretere al di sotto del punto della comunicazione, creandosi una via dalla vagina, o colla cistotomia soprapubica.

Quanto alla operazione per vaginam, trattandosi di una vergine, non mi sembrava la più opportuna, sia per le difficoltà tecniche dovute alla condizione del canale vaginale, sia perchè si sarebbe dovuto deflorare la fanciulla. La cistotomia ipogastrica mi sembrava assai laboriosa, e di esecuzione poco sicura; e dato che mi fossi dovuto decidere per un innesto dell' uretere in vescica per la via della laparotomia, avrei seguiti i precetti dati e messi in pratica per primo dal Novaro e poi dal Bazy.

Come è noto infatti, il Novaro, tenendo conto dei suoi

esperimenti di innesto dell' uretere nel retto, e di quelli in vessica del Poggi e del Busacchi-De Paoli, praticò in due casi di fistole uretero vaginali, consecutive ad isterectomie, eseguita la laparotomia mediana, l' innesto transperitoneale dell' uretere in vescica. In ambedue i casi il Novaro (1893) ebbe la guarigione dopochè si era determinato per pochi giorni uno sgocciolio d'orina dalla ferita.

Il Bazy riuscì a guarire coll' innesto dell' uretere in vescica per la via laparotomica due donne affette da fistola uretero-vaginale, consecutiva ad isterectomia.

I risultati brillanti delle quattro operazioni potevano incoraggiare, ma conviene affermare che le condizioni nelle quali hanno operato e il Novaro e il Bazy erano relativamente favorevoli perchè mancava l' utero, al momento dell'operazione venivano asportate le trombe, e l'uretere si trovava un poco dilatato e ispessito; condizioni queste assai buone e per la recognizione dell' uretere e per la fissazione di esso alla vescica. Il Novaro, in una dotta memoria presentata alla Società medica di Bologna descrisse minutamente la operazione come la si dovrebbe eseguire sulla donna nella quale non fossero stati tolti l' utero e gli annessi, e consigliò anche un mezzo ingegnoso di fognatura estraperitoneale, messo in pratica anche nelle sue operate, che toglie, o diminuisce molto, il pericolo di una infiltrazione urinosa, dato che l' innesto non tenga. Però in tali casi, cioè quando l'utero e gli annessi fossero in sito e normali, quando l'uretere avesse il calibro e lo spessore normale, quando cioè esistessero le condizioni riscontrate nella mia inferma, la operazione colla laparatomia mediana non sarebbe stata scevra di molte difficoltà, e avrebbe lasciato sempre un pericolo, sebbene oggi molto lontano, di un' ernia della cicatrice, senza nemmeno che io voglia in quest' era antisettica, benefica per gli operandi, valutare i pericoli di una operazione transperitoneale.

Il metodo del Krascke, e il taglio parasacrale, mi sembrarono troppo lesivi, e nel mio caso mi parve fossero di difficile attuazione.

Alcuni autori consigliano in certe operazioni laboriose sulla vescica la resezione della porzione orizzontale del pube;

io stesso, esperimentando ripetutamente sul cadavere, e nelle operazioni sul vivo di resezione del pube, mi ero convinto della facilità di aggredire la vescica dopo la demolizione della branca orizzontale di quell' osso. Avevo notato inoltre nel provare sul cadavere il taglio subpubico del Langenbuch, come, distaccando per un certo tratto le parti molli al di sotto del pube, ed asportando la parte inferiore dell' arco del pube, lasciando il tratto superiore per non togliere le connessioni del bacino, si potesse giungere sulla faccia anteriore e laterale della vescica fin quasi sull' utero, fino cioè all' imbocco dell' uretere in vessica. Volendo allora innestare l' uretere in vescica, seguendo quella via, mi sembrava di avere i seguenti vantaggi: Poter rispettare la integrità dell' ostio vaginale e della vagina; di operare estraperitoneale; di poter riconoscere e dissecare facilmente l' uretere anormale, e di asportare il tratto esuberante, innestando il rimanente alla vescica. Inoltre, se qualche punto di sutura non avesse tenuto, si sarebbe avuto una fistola urinosa con tramite lungo e più facilmente guaribile spontaneamente, come avvenne nei due casi del Novaro, ben s' intende avendo provveduto con un drenaggio capillare ad evitare un infiltramento orinoso: operando dalla vagina, se la sutura avesse ceduto, si avrebbe avuto una fistola molto più difficilmente guaribile spontaneamente. Quanto alla esecuzione della operazione credo sufficiente la descrizione seguente:

Si prepara convenientemente la operanda; a tale uopo le si fanno prendere, nei giorni precedenti alla operazione, varii bagni, e si fanno ripetute lavande vaginali con soluzione di acido borico al 3 per cento: il giorno prima dell' operazione si somministra un purgante oleoso.

Alla mattina dell' operazione, 27 aprile 1894, rasi i peli, si disinfetta accuratamente la parte, si praticano abbondanti lavande vaginali, e si procura di vuotare completamente il retto a mezzo di clisteri con soluzione borica.

Cloroformizzata la inferma, tenendo il bacino un poco rialzato, e colle coscie divaricate, si pratica un' incisione ad arco, piuttosto acuto, in modo che la sommità dell' arco si trovi sul pettignone, al di sopra della unione delle grandi labbra: le due

branche dell' arco scendono, all' infuori delle grandi labbra, nel solco femoro-perineale, fino un po' al disotto del livello dell' orificio uretrale.

S' incidono le parti molli fino al periostio, ed avendo trovato che l' arco del pube è molto spesso (alto), si ritiene conveniente di sezionarlo, almeno in parte. Si pratica perciò una incisione mediana, che, partendo dalla sommità dell' incisione ad arco, si dirige in alto fino al disopra del pube. Si distaccano allora le radici del clitoride, e, sezionando le parti molli rasente all' osso, si penetra nello spazio prevescicale, spostando in basso l' uretra e la vagina. Ottenutosi in tal modo uno spazio non sufficiente per le nostre manovre, si rende più ampia la breccia, sezionando colla sgorbia un centimetro e mezzo in altezza della parte inferiore dell' arco del pube. Fatta una emostasia completa, si scolla la vescica sul lato sinistro, in modo di arrivare presso a poco fino al luogo ove si impianta normalmente l' uretere.

Sulla guida di una sonda, introdotta nell' uretere anomalo, se ne riconosce la posizione, e quindi lo si separa dalla vagina, il che riesce facilmente, e dalle parti vicine, meno in basso, dove si trova il cul di sacco, che è aderentissimo alla vagina, e che si lascia in posto, sezionando l' uretere trasversalmente subito al disopra del cul di sacco medesimo. Isolato l' uretere fino sul lato postero-inferiore sinistro della vescica, s' introduce un catetere curvo in essa, per la via dell' uretra, ed evacuata completamente l' orina si fa sporgere il becco della siringa sul lato sinistro della vessica, presso a poco nel luogo ove dovrebbe sboccare normalmente l' uretere. In quel punto s' incide allora dall' avanti all' indietro la vescica per circa due centimetri, in modo che solo nella parte anteriore, e per un centimetro, la ferita sia penetrante nella vescica, mentre nella parte più posteriore dell' incisione non si interessa che la muscolare. Posteriormente si fa cadere su quella incisione un' altra incisione trasversale per quindici millimetri, senza penetrare entro la vescica; avendosi così una incisione a T nella parete vescicale e che interessa la mucosa solo in avanti, mentre nel resto si limita alla sola muscolare. Si recide l' uretere trasversalmente nel

luogo corrispondente all'apertura vescicale, e si pratica nell'uretere stesso una incisione longitudinale di circa otto millimetri. Si escide un piccolo tratto di mucosa vescicale, in modo da darle una forma tale che permetta l'accollamento ad essa dell'apertura ureterale; e quindi, a mezzo di sutura a punti staccati, con seta finissima, e con aghi tondi sottilissimi, si unisce l'uretere alla parete vescicale nella parte più anteriore della incisione, avendo cura che i fili arrivino fino nella submucosa, e non facciano sporgenza nella cavità uretero-vescicale. Per riprodurre per quanto è possibile le condizioni anatomiche normali, e per rendere più estesa e più solida l'adesione fra uretere e vessica, si ribattono sull'uretere quei due lembetti di parete muscolare vessicale risultanti dalla incisione a T, dopo averli per breve tratto dissecati e si suturano al disopra di esso uretere, avendo cura, nel suturare la branca trasversa dell'incisione, di non serrare troppo l'uretere. Si danno per ultimo alcuni punti di sutura Lembert nella parete vessicale, in modo da rendere più solida la unione dell'uretere alla vessica, senza comprimerlo, e per chiudere solidamente la ferita vescicale. La parte inferiore del canale, che è aderentissima alle parti circostanti, e che si ritiene come un resto del canale di Wolff, essendo impossibile estirparla, si cauterizza col Paquelin, e si occlude la porzione più alta con una sutura a borsa di tabacco.

Si procede dipoi alla sutura a punti staccati delle incisioni esterne, e si lascia solo aperto l'angolo inferiore sinistro, dal quale esce una strisciolina di garza iodoformica, che conduce fino sul punto d'innesto dell'uretere, e che dovrebbe funzionare come drenaggio capillare. Si applica una medicatura sterilizzata, e si fa un tamponamento antisettico della vagina, per distenderla, e tenere così accollata la parete profonda della ferita.

Il decorso post-operativo è stato ottimo, completamente apirettico. La ferita si è riunita per primam, ad eccezione del punto ove era stata introdotta la garza iodoformica, la quale viene ritirata in nona giornata: in questo punto avviene la cicatrizzazione dopo venti giorni.

Ad eccezione di una prima volta che fu siringata, otto ore dopo l'operazione, l'operata orinò poi sempre spontaneamente: la minzione si compieva senza dolore, nei primi dieci giorni ogni quattro o sei ore, dopo anche a maggiori intervalli di tempo. L'orina nei primi giorni non potè esser raccolta, perchè la malata orinava sempre nella medicatura, che veniva cambiata ogni qualvolta la inferma orinava. Quando la ferita fu cicatrizzata, e la orina si potè raccogliere, la quantità di orina, emessa nella giornata, oscillava da 1200 a 1800 grammi; era di costituzione normale, e veniva emessa in quattro o sei volte. Dopo la operazione la inferma non perse più una goccia d'orina. Mai dopo l'operazione ha accusato molestia nella minzione, nè dolori nella regione renale sinistra, che accennassero a ritenzione renale. Quanto agli organi genitali interni ed esterni essi rimasero nella normale integrità, solo il gran labbro sinistro fu per un mese e mezzo un po' più grosso, per edema duro: ma dopo quell'epoca anch'esso ritornò nelle condizioni normali. (Fig. *B*.)

Il tratto di canale estirpato aveva una lunghezza di tre centimetri e mezzo, ed uno spessore circa di un millimetro: aveva un epitelio di rivestimento cilindrico, ed uno strato di fibre muscolari liscie, delle quali le più interne longitudinali, le più esterne circolari; in altri termini la struttura di un' uretere normale.

Le mestruazioni comparvero normali dopo 9 giorni dalla operazione, e tale funzione si è dipoi regolarmente ripetuta, ogni quattro settimane.

Praticato l'esame cistoscopico, potei vedere come il nuovo sbocco uretrale fosse sufficientemente ampio e di forma ellittica.

La donna, per la sezione dell'arco pubico (incompleta), non ha risentito alcun disturbo nella deambulazione.

Riveduta la giovanetta negli ultimi del dicembre 1894, cioè otto mesi dopo l'operazione, l'ho trovata in ottime condizioni. Nessuna perdita involontaria di orina; minzioni senza molestia, anche a grandi intervalli; orina normale. Gli organi genitali sono di apparenze normali; l'imene e l'ostio vaginale hanno subito qualche alterazione....!

A lato dell'uretra persiste ancora quel corto infundibolo, che ritenni come resto del dutto di Wolff, che non fu completamente estirpato.

*
* *

È ben lungi da me l'idea di ritenere che il metodo operativo impiegato sia consigliabile in tutti i casi di fistola ureterale. A me sembra che tal metodo sia consigliabile nei casi di fistola congenita ureterale vulvare, o uretero-uretrale, o vaginale molto bassa. Negli altri casi di fistola uretero-vaginale, se i metodi escogitati per *vaginam*, fra i quali sembrami molto vantaggioso quello consigliato dal Dürhssen recentemente, non riuscissero, o fossero creduti poco adattati, credo si dovrebbe eseguire la operazione consigliata dal Novaro, in specie quando è stato in precedenza fatto, o si pratica contemporaneamente, l'ablazione degli annessi uterini. Con quella operazione ci si orizzonta facilmente nella posizione dell'uretere, e può esser praticato con precisione l'adattamento dell'uretere alla vescica. A questo proposito mi piace far rilevare che è importante per il risultato dell'innesto vescicale, che oltre a dare allo sbocco dell'uretere una forma speciale a V, come consigliò il Novaro, per avere un'apertura ureterale sufficiente, e per impedire il restringimento consecutivo, converrà provvedere a che, per la pressione intravescicale, determinata da un accumulo di orina in vescica, la ferita vescicale non si apra; in altri termini converrà chiudere validamente la ferita vescicale, non potendo l'uretere solo, con una parete così esigua e poco contrattile, applicato e suturato sulla ferita vescicale, offrire sufficiente resistenza alla pressione intravescicale. È necessario perciò chiudere la vescica al di sopra dell'impianto dell'uretere, senza però ostacolare il deflusso dell'orina dall'uretere. Questa condizione si realizza col produrre di contro la ferita vescicale, ed un poco in sopra di essa, un tramite obliquo, a spese della muscolare della vescica, nel quale scorra l'uretere abbracciato, ma non stretto, dalla parete muscolare della vescica, riproducendo in qualche modo le condizioni anatomiche normali.

Dalla descrizione della mia operazione risulta abbastanza

chiaro come io procedessi, e del resto in tal modo ho praticato in alcuni esperimenti fatti sugli animali. Recentemente il Büdinger ha consigliato un processo operatorio per l'innesto dell'uretere in vescica simile a quello da me eseguito.

Da quanto ho esposto mi sembra di poter concludere:

Può esistere uno sbocco anormale dell'uretere, appartenente ad un rene normalmente funzionante.

Quando questo sbocco si verifica, come nel mio caso, nella parte inferiore della vagina, dà luogo ad una perdita involontaria di orina, congenita.

Tale deformità può tenere ad un arresto di sviluppo, che impedisce la separazione dell'uretere dal canale del Wolff, ed il suo sbocco in vescica.

Può persistere la parte più bassa del canale di Wolff in continuazione coll'uretere.

Tale deformità è guaribile perfettamente.

Il miglior metodo di cura è l'innesto dell'uretere in vescica.

Nei casi simili al mio la via subpubica è quella che corrisponde perfettamente.

BIBLIOGRAFIA

TOUREUX et CH. LEGAY, Sur le dèvéloppement de l'uterus et du vagin. (Journal de l'Anatomie, 1884.)

BAUM, Ein Fall von drei Harnleiten, 15 october 1891, Vortrag.

SECHEYRON, Des abouchements anormaux de l'uretère dans le vagin. (Archives de Tocologie, 1889.)

BÜDINGER, Beiträge zur Chirurgie des Ureters. (Archiv für Klinische Chirurgie, 1894.)

DÜHRSSEN, Ueber eine neue Heilmethode der Harnleiterscheidenfisteln. (Klinische Vorträge, n. 114, vierte serie.)

LANGENBUCH, Die Sectio alta subpubica, 1888, Berlin.

NOVARO, Trapiantamento transperitoneale dell'uretere sulla vescica ecc. (R. Accademia delle Scienze di Bologna, 1893.)

BAZY, De l'uretèro-cysto-néostomie. (Annales des maladies des Organes génito-urinaires, 1894.)

BOIS (d'Aurillac), Abouchement anormal de l'uretère. (Société de Chirurgie, 1893.)

DE PAOLI-BUSACCHI, La greffe des uretères dans un point anomal de la vessie. (Ann. des mal. génito-urinaires, 1888.)

BAKER, Malposition of the ureters. (N. Y. med. journ., 1873.)

CUNNET, Pratique des maladies des femmes, 1887.

JOSSO, Gazette médicale de Nantes, 1884.

LE DENTU, Affections chirurgicales des reins, des uretères etc.

POZZI, Traité de Gynécologie.

HERTWIG, Lehrbuch der Entwicklungsgeschichte des Menschen und der Wirbelthiere, 1890.

TAUFFER, Beiträge zur Chirurgie der Ureteren etc. (Archiv. f. Gynaekologie, Bd. 46, 3, 1894.)

DAVENPORT, The Boston Medical and Surgical Journal, 1890, n. 18.

C. S. MINOT, Lehrbuch der Entwickelungsgeschichte des Menschen, 1894.

P. GILIS, Précis d'embryologie adapté aux sciences médicales.

DEBIERRE, Manuel d'embryologie.

KÖLLIKER, Entwickelungsgeschichte.

Clinica Ostetrico-Ginecologica nel R. Istituto Superiore di Firenze.

SULLA STRUTTURA DELLA MEMBRANA AMNIOTICA

NEI VARI MESI DELLA GRAVIDANZA

OSSERVAZIONI

DEL DOTT. P. L. FERRARI

Assistente.

Il nuovo ed interessante sviluppo che va prendendo la patologia fetale endouterina, la somma accuratezza e studio posto oggidì nel ricercare quali conseguenze l'alterazione del liquido amniotico ancora contenuto nella sua cavità possa portare e sulla madre e sul prodotto del concepimento mi invogliarono a ritornare ancora allo studio della membrana amniotica e considerarla specialmente in quanto concerne la forma, la struttura intima e la funzione del suo epitelio nonchè la relazione tra essa ed il liquido amniotico. Ciò mi parve ancora opportuno perchè, in una recentissima memoria del Lange, fatti da altri asseriti sono contradetti, alcuni messi in dubbio, altri ancora del tutto insoluti.

Accennerò sommariamente la condotta da me seguita nel far questo studio, sia per riguardo al materiale usato, sia per quanto concerne i metodi di preparazione e di osservazione, notando che per essi mi valsi di quanto da altri era stato suggerito.

Riguardo al materiale, esaminai membrane amniotiche nei vari mesi di gravidanza, da 20 giorni fino al termine, e di queste specialmente, avendone avuto il maggior numero, darò più ampia descrizione, accennando solo alle differenze che nei vari periodi mi fu dato osservare, perchè ancora non credo di poter concludere qualcosa di assolutamente positivo, per quanto si riferisce

ai primi tempi, stantechè non ebbi tanto materiale quanto mi desiderava e mi paresse sufficiente, e riserbandomi a studiarlo di mano in mano che mi si presenterà sottomano.

L'esame fu portato su membrane recenti, ancora calde, distese su vetrini in cloruro di sodio al 0. 75 %, o in acqua distillata; su membrane colorite ancor fresche, oppure fissate, indurite e successivamente colorate o no. Di preferenza scelsi l'amnios della superficie placentale, non tralasciando però di esaminare quello di altri punti. Per ben studiare i contorni delle cellule, mi valsi del nitrato d'argento, sia facendone pervenire una soluzione 1 % sul preparato in acqua già disteso, sia immergendo l'amnios stesso in una soluzione 1 su 300 da 4-5 minuti a due ore, trattandolo poscia per pochi minuti con cloruro di sodio e lavaggio abbondante consecutivo con acqua distillata. Dopo queste manovre, che sempre erano fatte all'oscuro, in una bacinella bianca contenente acqua distillata, esponevo alla luce le membrane fino ad avere un colorito dal giallo rosso bruno al nero intenso, servendomi, per interrompere al grado voluto il coloramento, dell'iposolfito di soda 10 % e lavando poscia in acqua. Per ricercare la natura e la struttura del contenuto cellulare, trattai delle membrane fresche, distese o no su vetrino, con etere, alcool, cloroformio, acido acetico da 1 a 3 %, potassa caustica 2 % ed acido osmico 1 %. Le membrane furono colorate sia in superficie che in sezioni, previa fissazione in liquido del Müller, o in sublimato (soluzione satura in cloruro di sodio 0,75 %), in acido osmico, in alcool assoluto ed inclusione in paraffina. Anche quelle trattate con nitrato d'argento, dopo indurite in alcool, furono osservate in sezioni. I colori usati furono: ematossilina Boemer o Delafield, safranina combinata col giallo arancio, eosina, carminio alluminoso.

Se si esamina in superficie un pezzo di amnios fresco a termine, posto in cloruro di sodio (Fig. I) lo si vede in massima parte costituito da tante cellule di forma variamente poliedrica. Il loro contorno appare netto e ben delimitato, anzi in molti punti tra cellula e cellula si ha l'aspetto di una linea chiara trasparente. Quasi tutte hanno una grandezza pressochè uguale, ma qua e là, sparse in modo non regolare, se ne osservano di

quelle molto grandi, fino il doppio, il triplo delle altre: alcune conservano il tipo e la forma comune, altre invece se ne allontanano assumendo una forma per lo più rotondeggiante o allungata (Fig. I, 5). Il protoplasma delle cellule, in generale, appare omogeneo, leggermente torbido e tutto disseminato in modo non regolare da tanti granuli globulari splendenti a modo di goccioline; tali granuli sono in alcuni punti talmente numerosi da impedire di ben discernere il protoplasma della cellula stessa (Fig. I, 1). Non si riesce a distinguere un nucleo, solo in qualche cellula parrebbe intravederlo.

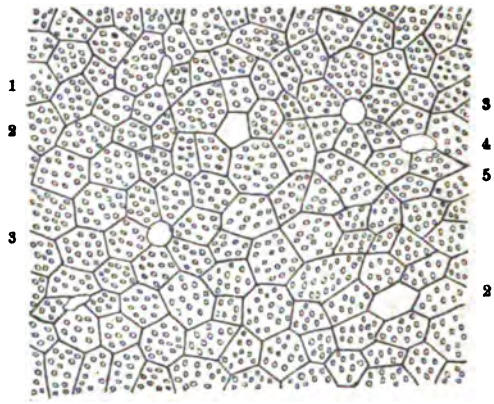


FIGURA I. — Amnios fresco osservato in superficie. Camera lucida, altezza tavolino tubo alzato a 65; Reichert, Oc. 4, Ob. 6.

1. Cellula epiteliale comune ripiena di goccioline splendenti.
2. Spazio vuoto chiaro lasciato da una cellula caduta.
3. Spazi chiari rotondi nella parte centrale di varie cellule disposte in modo concentrico. — Stomi.
4. Altri spazi chiari lasciati da cellule scoppiate.
5. Cellule di aspetto comune ma a forma allungata.

In alcuni punti si vedono degli spazi chiari della forma e grandezza di una cellula, come se questa fosse caduta, ed avesse lasciato vuoto, ma ben delimitato, il posto che occupava (Fig. I, 2).

Altri spazi chiari si osservano a forma, in generale, rotondeggiante; alcuni sembrano posti al centro di cellule disposte tutto all'intorno circolarmente, sembra anzi che le cellule più vicine al centro siano più piccole e vadano aumentando in gran-

dezza di mano in mano che si avvicinano alla periferia, ed il punto centrale pare in un piano inferiore alle parti circostanti; sono scarsi, ma costanti (Fig. I, 3). Qua e là, e non in tutti i preparati si riscontrano ancora, sparsi in modo irregolare fra le cellule, dei punti irregolarmente rotondeggianti di varia grandezza (Fig. I, 4). Oltre le sopradescritte si osservano quasi sempre altre forme di cellule (Fig. III, 2). Esse sono perfettamente globose, a contorni nettamente rotondi, rilevate a guisa di vesciche sulla superficie su cui spiccano pel loro aspetto chiaro, quasi trasparente. Di tali cellule se ne osservano di varia grandezza, da una comune amniotica ad una grande il triplo, e coll'aumentare in volume, acquistano in chiarezza. Le più piccole sono di colore oscuro omogeneo, le medie sono più chiare al centro; e presentano alla periferia un alone del colorito stesso del protoplasma delle altre cellule dell'amnios; ed in tale alone si notano sparsi quei corpuscoli rotondi, splendenti a guisa di goccioline, già descritti. Le più grandi sono pressochè tutte chiare o presentano solamente per un terzo della loro circonferenza lo stesso alone delle medie. In alcune di esse, specie nelle più grandi, sulla cupola della cellula si osserva, o un punto più scuro a guisa di foro a margini irregolari, o una linea trasversale dentellata che dà l'impressione di una vescica squarciata parzialmente.

Se ad un preparato disteso su vetrino in acqua distillata, si fa pervenire un po' di nitrato d'argento 1 °/₀, si vede che a poco a poco ogni cellula si fa più distinta nel suo contorno, e fra cellula e cellula, appare come uno spazio meno colorato e limitato da due linee laterali che non sono altro che il contorno della sommità di due cellule vicine.

Di mano in mano che l'azione riducente della luce sul nitrato d'argento si fa più manifesta; tale spazio diviene più scuro, ed allora appare come una linea irregolarmente dentellata in cui ogni spazio fra dente e dente è occupato dal protoplasma delle cellule, dimodochè il loro contorno appare pur esso irregolarmente dentellato (Fig. II, 1). Se ancora più si lascia il preparato esposto alla luce, i contorni delle cellule sembrano segnati da una linea spessa, perfettamente nera, in cui più non si distin-

guono le primitive dentellature. Seguendo quindi la progressiva azione del nitrato d'argento e della luce, si può studiare e seguire con una certa precisione i contorni non solo, ma eziandio la connessione delle varie cellule: viene allora più manifestamente a spiccare la loro forma poliedrica, la scarsa varietà di grandezza e talune disposizioni a forma figurata di vari gruppi di esse.

Gli spazi chiari somiglianti a cellule cadute, già nominati, spiccano per la loro chiarezza sulla restante superficie che va gradatamente colorandosi, e conservano la loro primitiva forma,

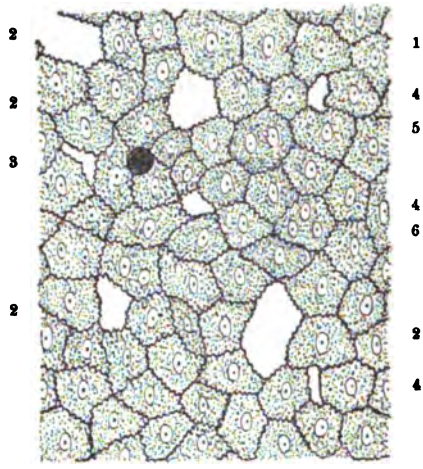


FIGURA II. — Amnios trattato con nitrato d'argento colorato con ematossilina. Stesso ingrandimento.

1. Cellula comune a contorni dentellati messi in evidenza dal nitrato.
2. Come nella figura 1.
3. Spazio rotondeggiante annerito dal nitrato d'argento. — Stoma.
4. Come nella figura 1.
5. Cellula binucleata con nuclei vicini, ed una con nuclei distanti.
6. Cellula con tre nuclei.

come quelli che si osservavano, sparsi in modo irregolare, fra le cellule (Fig. II, 2, 4), mentre quelli alla parte centrale di un gruppo di esse disposte concentricamente, acquistano in evidenza. Essi assumono una forma ben definita, pressochè rotonda, con limiti netti a guisa di cerchietto da cui partissero dei raggi

a decorso irregolare, rappresentati dagli spazi intercellulari; nei preparati esposti di molto alla luce, si vede poi che lo spazio è completamente annerito, fatto che negli altri non accade (Fig. II, 2).

Sotto l'azione del nitrato d'argento, da principio il protoplasma si fa granuloso e più chiaro, ed in esso vengono a spiccare meglio i granuli splendenti, gradatamente però il protoplasma va arrossandosi, le goccioline si raggrinzano ed in un tempo più lungo appaiono come granulazioni nere, irregolarmente raccolte alla periferia della cellula, ed allora nella parte centrale di questa, rimasta un po' più chiara, comincia ad apparire il nucleo chiaro a contorni netti con un nucleolo. Questi fatti non si osservano però in modo uniforme, ma quà e là sparsi, perchè la riduzione del nitrato d'argento non si manifesta in modo regolare, anzi talune particolarità sfuggono in alcuni punti, tanto è rapido ed intenso l'annerimento, e le cellule appaiono scure, senza poter distinguerne che il contorno.

Se di molto si lascia agire il nitrato, più non si riesce a mettere in evidenza il nucleo. Le cellule a forma vescicolare, si può dire rimangano inalterate. Il loro contorno non si mostra così nettamente disegnato come quello delle altre, ma sempre appare come una linea perfettamente circolare.

Il loro contenuto si mantiene chiaro alla parte centrale e solo leggermente si oscura alla periferia; l'alone di apparenza di protoplasma, che si osserva in alcune, subisce le stesse modificazioni di quello delle comuni cellule amniotiche. Simili forme vescicolari spiccano molto bene sul fondo quasi annerito. Noterò che occorre molto tempo e pazienza per queste osservazioni, talora un'ora e più, per seguire gradatamente l'azione del reagente, e che, anche nelle membrane trattate col nitrato d'argento per impregnazione diretta, si possono seguire tali fatti.

Un pezzetto di amnios, disteso su vetrino in cloruro di sodio, si presenta come quello nell'acqua distillata. Trattandolo con una soluzione di acido acetico 1 % di subito non si osservano modificazioni di sorta, ma poco a poco, tutto il preparato va rischiarandosi, i contorni delle cellule appaiono dappertutto

come linee nette e splendenti. Il protoplasma acquista pur esso una tinta chiara e i granuli in esso contenuti appaiono per bene isolati e più radi. Aggiungendo sempre soluzione acetica ed osservando attentamente, si nota che detti granuli cambiano disposizione in molte cellule: in alcune si raccolgono nella parte centrale di esse, quasi addossati l' uno all' altro come delimitanti un nucleo; in altre invece sono distribuiti più o meno regolarmente alla periferia della cellula, ed in questa comincia nella parte centrale ad apparire il nucleo con nucleolo, in molti punti sembra che detti granuli formino come una corona attorno al nucleo.

Negli spazi intercellulari si osservano quà e là di tali granuli liberi ed ancora ben conservati, come pure, se l' azione dell' acido acetico dura molto, se ne osservano molti nei margini del preparato misti ad una sostanza granulosa amorfa. Se si lascia immerso per 12 ore nella soluzione acetica 2 % un pezzo di membrana e poi lo si osserva sul vetrino, al microscopio appaiono chiari e netti i vari nuclei delle cellule; ma i contorni di queste non sono molto evidenti, e per tutto il preparato si osservano liberi, isolati o misti ad ammassi di sostanza granulosa amorfa i soliti granuli. Sotto l' azione dell' acido acetico le cellule vescicolari globose diventano rilevate, ed evidentissime su tutte le altre, aumentano direi quasi di volume e si fanno più chiare, anzi talune, che prima non erano ben appariscenti, si fanno più marcate, le varie grandezze si possono meglio distinguere, tantochè alcune potrebbero dirsi colossali, e quell' alone di apparenza di protoplasma si fa più manifesto, come pure le spaccature a foro od a fessura sulla cupola della cellula.

Lasciando cadere una goccia di etere solforico sopra un preparato di amnios fresco ed osservandolo, si vede quasi subito un opacamento di tutte le cellule, tantochè non si riesce a distinguere che vagamente il loro contorno: se nuovo etere si aggiunge, aumenta l' opacamento, però qua e là piccoli ed appena riconoscibili si riscontrano dei granuli splendenti. Facendo poi passare per un po' di tempo dell' acqua distillata sul preparato, si vede una corrente di liquido poltaceo scorrere

sotto al microscopio, fino a che il campo comincia a rischiararsi, ed allora le cellule appaiono scure, raggrinzate, con protoplasma granuloso e nucleo ben riconoscibile; di granuli se ne osservano ancora, ma pochi. Gli stessi fatti si osservano qualora si lasci inmerso l'amnios nell'etere ed osservandolo ad intervalli dopo averlo lavato a più riprese con acqua. Il cloroformio porta agli stessi risultati ma più rapidamente. L'alcool assoluto a principio non porta modificazioni di sorta, ma, se si immerge un pezzo di amnios in esso e lo si esamina a più riprese, si nota che la membrana prima opaca si va rischiarando, e meglio vengono a distinguersi gradatamente i contorni delle cellule; il protoplasma ed i granuli mano a mano che l'alcool agisce si vedono raggrinzarsi, alcuni radunarsi in massa informe in un angolo della cellula, e al disotto, come dietro ad uno schermo, manifestarsi allora il nucleo: altri raccogliersi nella parte centrale ed allora non si ha traccia di nucleo, altri infine come spinti alla periferia scoprendo il nucleo nella parte centrale. Di questi granuli se ne osservano di quelli talmente vicini alla periferia delle cellule, che sembrano pronti ad uscirne e se ne riscontrano di liberi, alterati o no, al difuori, negli spazi intercellulari e sparsi sui margini del preparato. La potassa ha un'azione energica sull'epitelio amniotico: questo sotto la sua azione si dissolve rapidamente; tutto il preparato appare formato da una poltiglia costituita da una sostanza granulosa, a cui sono commisti granuli che pur vanno in seguito dissolvendosi, solo una certa parte sembrano resistere alla sua azione e si conservano evidenti e visibili per parecchio tempo fino a 12-24 ore.

Una membrana amniotica immersa in acido osmico 1 % per un tempo variabile da 5-10 minuti ad un'ora, e lavata indi accuratamente con acqua distillata, se la si esamina il primo giorno, dà l'aspetto di una membrana fresca in acqua od in cloruro di sodio, salvo una tinta giallo verdastra che assumono tutte le cellule ed il loro contenuto; ma, se si seguita ad osservarla nei giorni successivi, si vede che a poco a poco quei corpuscoli rotondi splendenti vanno impicciolendosi, pur conservando intatta la loro forma rotonda, ed assumono gra-

datamente una tinta più scura fino a diventar completamente neri ed in molti punti offuscano completamente il protoplasma cellulare; essi risaltano per bene sul fondo giallo verde scuro. È a notare però che non tutti anneriscono completamente: una parte di essi conserva l'aspetto normale, altri una tinta intermedia, in modo che se ne possono seguire le graduazioni fino all'annerimento completo (Fig. III, 1). In moltissime cellule e specialmente in quelle ove sono più scarsi i granuli anneriti, appare il nucleo netto nel suo contorno, ma sbiadito e col re-

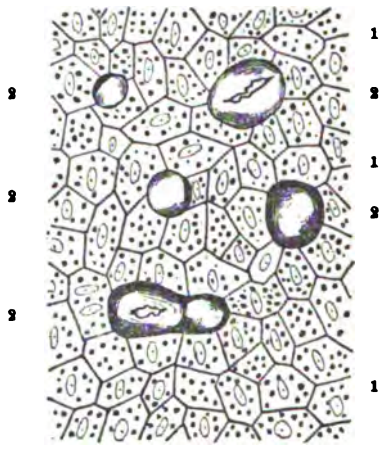


FIGURA III. — Amnios fissato con acido osmico, non colorato. Stesso ingrandimento.

1. Cellule con corpuscoli anneriti, in alcune si distingue il nucleo in altre no.
2. Cellule vescicolari di varia grandezza, parte con alone di protoplasma parte con spaccatura centrale.

lativo nucleolo. Le cellule vescicolari non subiscono modificazioni salvo in quella zona di protoplasma residuale periferico (Fig. III, 2).

Siano colorati coll'ematossilina che colla saffranina ed orange o con altri colori, siano le membrane fresche, fissate ed indurite, i contorni delle cellule appaiono netti e ben delimitati; ma non si riesce ad ottenere in finezza quanto nei pezzi trattati con nitrato d'argento. Il protoplasma appare uniforme-

mente colorato e spicca su di esso per la colorazione intensa: il nucleo rotondo un po' allungato con un nucleolo centrale, o due, posti eccentricamente verso la periferia di esso (Fig. II). Le cellule sono mononucleate in genere, ma qua e là, sparse in modo non regolare, si notano cellule con due nuclei; queste sono più grandi delle comuni, i nuclei talora vicini, talora addossati l'uno all'altro nella parte centrale, talora lontani e vicini alla periferia, ed allora la cellula assume una forma marcatamente allungata (Fig. II, 5): ve ne sono pure con tre nuclei ma rarissime; queste sono uniformemente ingrandite ed i nuclei ora sono radunati al centro, ora lontani fra loro e verso i margini della cellula (Fig. II, 6); altre cellule più grandi e di forma varia si riscontrano, ma monocleate.

Nei preparati colorati a fresco si conservano incolori e splendenti i granuli, nè mi fu possibile colorarli con mezzo alcuno; nei preparati induriti in alcool assoluto non si ha più traccia di essi.

Per quanto ricercassi, non mi fu possibile, nei moltissimi amnios esaminati, riscontrare forme cariocinetiche. Gli spazî chiari, già osservati a fresco col nitrato d'argento, appaiono qui pure manifesti ma non così evidenti; quelli che annerivano col nitrato d'argento sono intensamente colorati, gli altri rimangono chiari. Le cellule vescicolari risaltano benissimo per la loro chiarezza e forma, il residuo di protoplasma periferico rimane colorato come nelle altre, ed in alcune poi si osserva alla periferia, per un terzo della sua superficie, una zona a semiluna intensamente colorata come i nuclei delle altre cellule, come se il nucleo fosse stato spinto e schiacciato alla periferia della cellula stessa.

Ed ora veniamo agli esami praticati in sezioni. Io non starò nè a scindere nè a descrivere strati sopra strati come fecero il Meola ed il Viti nei loro accuratissimi e minuziosissimi lavori; devo però accennare almeno sommariamente quanto questi autori ne riferiscono.

Secondo il Meola (tolto dal Viti) l'amnios risulta di 4 strati:

1° Una lamina epiteliale;

2° Una lamina connettivale;

3° Una sostanza intermediaria;

4° Una membrana limitante.

Nella lamina epiteliale si distinguono i seguenti strati:

a) Un epitelio di cellule pavimentose di forma varia, talune poliedriche, altre ovoidali, allungate, di grandezza pure varia, con contenuto granuloso e nucleolo; alcune cellule più grandi, ricche di granuli che esistono anche nell' amnios del gatto, cane e coniglio, più intensamente colorate dal nitrato d' argento. Rigetta assolutamente l' idea di Winkler della presenza di stomi;

b) Uno stroma, fatto da sottilissime fibrille, che sorregge l' epitelio;

c) Un endotelio che riveste la faccia esterna della lamina epiteliale, prospiciente la lamina connettivale, formato da cellule grosse a contorni rettilinei di forma irregolare e prevalentemente allungata, con grosso nucleo contenente una sostanza finamente granulosa. Questo strato sarebbe stato descritto per la prima volta dal Meola.

Nella lamina connettivale descrive due strati:

a) Strato intermedio laminare costituito da uno stroma sottilissimo fibroso, con sottilissime fibrille parallele fra loro, con rari nuclei fortemente colorati dal picrocarminio di aspetto epiteliale, mostranti intorno una rete fatta da granuli plasmatici;

b) Strato connettivale reticolare, costituito da fibre di connettivo intrecciate, formanti degli spazi dove si vedono corpuscoli ramificati, contenenti nell' interno nuclei ovali, da qualche fibrocellula muscolare e talvolta da alcuni vasi sottilissimi non sempre visibili al termine della gravidanza.

Nella sostanza intermediaria, la quale non è altro che la sostanza gelatinosa di Kölliker denominata variamente da altri osservatori, descrive un tessuto reticolare formato da cellule grosse, delle quali alcune stellate con prolungamenti anastomizzati fra loro, con protoplasma omogeneo senza nucleo nè nucleolo. Nelle lacune fra i prolungamenti cellulari ha visto dei corpuscoli linfoidi. Talvolta gli è sembrato vederci dei vasi, ma non dà la certezza che sieno tali.

La membrana limitante, che non sarebbe stata descritta da altri in precedenza perchè sempre addossata al corion, risulta di uno strato endoteliale a grosse cellule con grosso nucleo con uno o più nucleoli, identiche alle cellule dello strato endoteliale della lamina epiteliale, sostenute da uno strato fibroso a grossi cordoni di fibre, in mezzo ai quali trovasi una rete di fibrille più sottili. Sulla natura poi della membrana amniotica, avuto riguardo alla sua genesi ed alla sua funzione, il Meola non si perita a riportarla fra le membrane sierose.

Il lavoro del Viti è interessantissimo per la rivista storica minuziosa ed in particolar modo pel sommario delle varie teorie sulla origine del liquido, non che per le ricerche da lui stesso fatte e con molta precisione sull' argomento; dal lato istologico conviene colla descrizione data dal Meola, solo non è concorde col Meola nell' ammettere uno strato endoteliale notato da questi nella lamina epiteliale, perchè nelle sue osservazioni non gli riuscì di vederlo malgrado adatte ricerche.

Volendo riassumere una descrizione dell' amnios quale mi si presentò nelle mie ricerche, io distinguerò per comodità di studio, come i più fanno, l' amnios in due strati: uno interno od epiteliale, ed uno esterno o connettivale.

L' epitelio amniotico osservato su tagli colorati, appare costituito da un solo strato di cellule tutte uguali fra di loro per larghezza ed altezza, ma questa supera un poco la prima; in taluni preparati poi, talora isolate, talora riunite a due o tre, se ne vedono di quelle più alte e di quelle più basse. Il nucleo comunemente è situato allo stesso livello e nella parte alta della cellula (Fig. IV, 1), in quelle più alte o più basse, ora alla sommità, ora alla base.

Nei preparati fissati con acido osmico la forma delle cellule non varia; solamente il loro protoplasma ha una tinta giallo-verdastra ed in esso si notano granuli piccoli, rotondi, neri come quelli osservati nell' amnios in superficie: essi sono sparsi irregolarmente per tutto il protoplasma, ma sono più numerosi verso la parte libera della cellula. Si osservano pure le varie grandezze di cellule vescicolari (Fig. IV, 4). Quelle più piccole non sorpassano che poco o punto la superficie delle vicine, anzi

talune appaiono più basse di esse. Quelle più grandi si sollevano al disopra delle circostanti e presentano per lo più nella parte più alta un punto in cui la cellula manca del suo contorno; sembra scoperchiata o rotta e nel punto di rottura pare in alcune fuor esca una sostanza amorfa di aspetto mucoide. In talune di queste cellule, e precisamente verso il punto di impianto, si osserva un nucleo intensamente colorato a forma semilunare, di molto simile a quello delle cellule caliciformi. In alcuni punti l' epitelio amniotico è sollevato in massa lasciando al disotto di

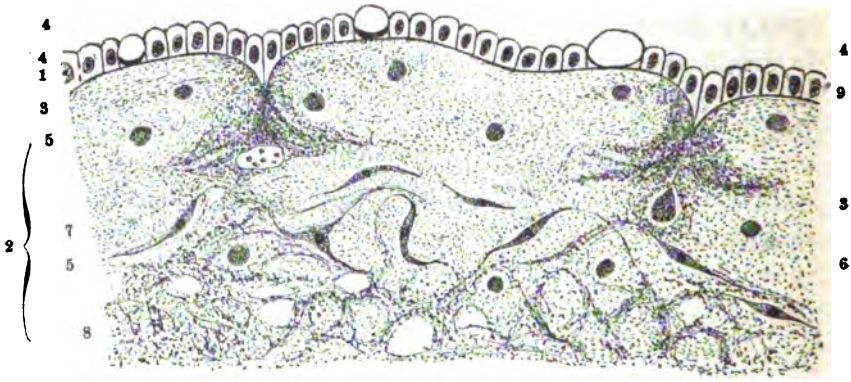


FIGURA IV. — Amnios trattato con nitrato d' argento e colorato con safranina, visto in sezione. Stesso ingrandimento.

1. Epitelio cilindrico di rivestimento ad un solo piano.
2. Tessuto connettivo sottostante.
3. Stomi, in uno dei quali osservasi un leucocita che pare mandi un prolungamento verso la superficie epiteliale.
4. Cellule vescicolari.
5. Cellule rotondeggianti — leucociti.
6. Cellule fusiformi.
7. Cellula stellata.
8. Spazi linfatici.
9. Avvallamento imbutiforme dell' epitelio.

sè uno spazio chiaro, vuoto, mantenendosi sempre le cellule unite fra di loro intimamente, in altri è sollevato a larghi lembi costituiti unicamente da cellule. La superficie di impianto in generale si presenta come una linea retta o leggermente ondulata, ma occorre di frequente osservare degli avvallamenti a modo di imbuto che si affondano nel tessuto

sottostante, e in questi punti pur l'epitelio si avvalla regolarmente mantenendosi intatto nella sua forma e rapporto cellulare (Fig. IV, 9). Queste depressioni ad imbuto non si trovano in tutti i preparati; ma costantemente in tutti gli amnios, se si ha la costanza di osservare molti pezzi e molte sezioni; ora sono appena accennati, ora molto marcati e profondi. La connessione fra cellula e cellula non è interrotta, ma qualche volta si vedono due cellule che presentano fra loro uno spazio chiaro ora rettilineo, ora elissoidale, ed in taluni punti sembra che le cellule siano cadute.

Al disotto dell'epitelio amniotico comincia direttamente lo strato connettivale, che, subito dove l'epitelio si impianta, appare come una linea scura fibrillare quasi retta (Fig. IV, 2). Più all'esterno l'aspetto fibrillare si fa maggiormente manifesto e presenta delle ondulazioni marcate; più all'esterno ancora le fibrille si fanno più rade, meno stipate, e si dirigono in vario senso intrecciandosi fra di loro in modo da circoscrivere degli spazi di varia forma, triangolari, rotondeggianti, ovali allungati (Fig. IV, 8).

Molti di questi spazi si mostrano nei preparati al nitrato d'argento ricchi di granuli neri ivi depositati. Sparsi irregolarmente e talora in modo da costituire diversi strati del detto connettivo, si trovano degli elementi fusiformi, allungati, ondulati, fortemente colorati, talvolta disposti orizzontalmente col loro diametro maggiore, talvolta obliquamente; in generale però in direzione delle fibrille (Fig. IV, 6). Notansi pure in mezzo al connettivo delle cellule rotondeggianti piccole, altre più grandi e dall'aspetto di leucociti, alcune di forma ovoidea (Fig. IV, 5). Cellule stellate con appendici a guisa di filamento, si trovano pure qua e là in modo non regolare, e le loro appendici sembrano continuarsi colle fibrille connettivali (Fig. IV, 7) e circoscrivono degli spazi chiari in cui trovasi una piccola cellula rotonda od un leucocita, che nei preparati trattati con acido osmico appaiono carichi di granulazioni nere in tutto simili a quelle riscontrate nelle cellule epiteliali amniotiche, anzi taluni ne sono talmente carichi che sembrano esclusivamente costituiti da essi. Un fatto degno di nota si è la speciale direzione che

assumono le fibre connettivali in alcuni punti, in vista della speciale interpretazione che ne viene a seguire (Fig. IV, 3). In corrispondenza di uno spazio chiaro, si sollevano da parti opposte due fasci di fibrille regolarmente parallele fra di loro; essi si dirigono obliquamente verso l'epitelio, incontrandosi quelli di un lato con quelli dell'altro, e procedono poi parallelamente. Giunti all'epitelio, talvolta si divaricano ed accolgono in mezzo a loro uno di quelli avvallamenti imbutiformi che si osservano sulla superficie libera, oppure sembra seguitino direttamente e che su di essi l'epitelio si impianti. In mezzo a questi fasci, cominciando dal loro punto di incontro, si osserva, ma non sempre, una linea che arriva tra due cellule epiteliali tra loro separate, e si ha così l'impressione di un canalicolo che stabilisce une diretta comunicazione tra lo spazio chiaro sottostante e la parte libera dell'amnios. Quasi sempre nello spazio chiaro sottostante al canalicolo, si riscontra un leucocita, che pare mandi un prolungamento verso l'angolo formato dal ravvicinamento dei due fasci opposti, là dove il canalicolo comincia (Fig. IV, 3). Nei preparati con nitrato, tale canalicolo è colorato intensamente in nero, in quelli colorati coi soliti mezzi, si mostra pure intensamente colorato.

Questi fatti si osservano in modo costante.

Due parole ora sulle differenze che si osservano nei vari mesi di sviluppo della membrana amniotica.

Nei primissimi tempi la membrana è molto più sottile, ed, osservandola in superficie al microscopio dalla parte dell'epitelio, si può con facilità discernere attraverso ad essa lo strato connettivale sottostante, che appare come tessuto cellulare a rete a larghe maglie. La forma delle cellule non è così regolarmente poliedrica come nell'amnios a termine; esse sono pressochè rotonde, molto più ampie e più ricche di protoplasma.

Le loro connessioni sono rappresentate da una linea piuttosto ondulata che dentellata. L'aspetto del protoplasma è simile a quello a termine di gravidanza, ma più trasparente e più omogeneo. Nell'amnios al primo mese riesce evidente il nucleo, che è grande e granuloso, con uno o due nucleoli distinti, a contorno chiaro, quasi splendente ed a forma prevalente-

mente rotonda: fatto degno di nota, oltre al nucleo, si osservano sparsi nel protoplasma dei granuli descritti nell'amnios a termine, ma sono scarsissimi, tantochè si potrebbe contare quanti ciascuna cellula ne contiene. Di mano in mano che la gravidanza progredisce, le cellule amniotiche si fanno più stipate e più spesse, il loro contorno va assumendo una forma marcatamente poliedrica, le loro connessioni dentellate si vanno accentuando, tantochè si può dire che al 5° mese abbiano l'aspetto che hanno al termine. I granuli non aumentano molto di numero nei primi 5 mesi; ma al di là del 6° si fanno più numerosi, e coll'aumentare di essi non si riesce più a distinguere nelle cellule nucleo di sorta. Riguardo alle forme vescicolari solo mi riuscì riscontrarle negli ultimi due mesi, ed in tutte le loro fasi di sviluppo e nei loro vari aspetti. Visto in sezione l'epitelio amniotico si mostra di forma varia dai primi agli ultimi mesi. A principio appare piatto e i nuclei si trovano nella parte centrale della cellula; lateralmente si mostrano ricchi di protoplasma; essi formano come una catena ad un solo strato estesa per tutta la superficie libera, ed i cui anelli sarebbero costituiti da nuclei e zone protoplasmatiche alternate. Col progredire della gravidanza, l'epitelio si fa più stipato ed acquista in altezza quanto perde in larghezza, al 4° mese ha già una forma cubica ed al termine cilindrica. Il tessuto sul quale si impianta è a principio costituito da una sostanza omogenea fibrillare ondulata cui sottostà un tessuto molto lasso, pochissimo aderente allo strato più profondo, tanto che in alcuni punti sembra ne sia diviso da spazi nei quali si vede qualche cellula rotondeggiante; e più profondamente ancora havvi un tessuto simile a quello dell'amnios a termine, ma meno individualizzato: le fibrille che si dirigono in vario senso intrecciandosi fra di loro sono più scarse, e gli spazi che circoscrivono sono più ampi, le cellule rotonde sono meno abbondanti, come pure quelle stellate, ovoidali e fusiformi: ha in in tutto l'aspetto di un connettivo lasso, giovane, in via di organizzazione, che può dirsi completa al 5° e 6° mese di gravidanza. Per riguardo agli stomi mi fu possibile riscontrarne i principî nell'amnios al 4° mese; anzi dico che a cominciare dal 4° e 5° mese quelle

depressioni ad imbuto vanno aumentando in numero, tanto che possono dirsi numerose al 6° mese, ove se ne osservano perfino due ed anche tre in uno stesso campo microscopico a piccolo ingrandimento.

Sulla forma poliedrica, in generale, delle cellule epiteliali amniotiche viste in superficie, tutti coloro che se ne occuparono, si può dire siano concordi: come pure riguardo alla loro grandezza pressochè uniforme, ed ammettono esisterne di quelle più grandi, fino alle forme che potrebbero dirsi colossali, e queste ora rotondeggianti, ora allungate e persino triangolari, talora con un nucleo unico, talora con due o più. Lo stesso però non accade pel modo di connessione dell'epitelio, pel significato delle cellule polinucleate e per la loro disposizione, per la natura dei corpuscoli splendenti sparsi nel protoplasma e di quelle cellule vescicolari globose; per l'interpretazione delle varie forme di spazi chiari, ed ancora per la forma dell'epitelio considerato in superficie ed in sezioni, se cioè sia piatto, cubico o cilindrico.

Il Lange, che ultimo si occupò dell'epitelio amniotico, dice che, ad un ingrandimento di 400 diametri, si trovano due o quattro cellule che superano in grossezza le loro vicine; la loro forma è come le restanti cellule, solamente, oltre ad essere più grandi, presentano due nuclei, i quali sono talora vicini l'uno all'altro, talora addossati in modo da presentare quasi un aspetto schiacciato nel punto di contatto; altra volta si presentano allontanati, ed allora nella cellula si osserva come uno strozzamento mediano, che accennerebbe ad una moltiplicazione della cellula per scissione diretta. Di cellule simili ne furono pure osservate da Müller, da Winkler, e da Kölliker: io pure ebbi occasione di osservarne con discreta frequenza.

Oltre queste grandi con due nuclei, il Lange ne descrive di simili, ma con un solo nucleo, e non aumentate in modo uniforme; in esse un diametro prevale sopra l'altro e presentano quindi un aspetto allungato, talora bizzarro. Queste cellule non sarebbero sparse, ma riunite in gruppi di due forme distinte: o si dispongono opposte l'una all'altra, ai lati di una linea immaginaria o attorno ad un punto centrale, il quale

spesso, come la linea suddetta, è costituto da un'appendice di una di queste cellule ingrandite, che alla parte opposta all'appendice, mostrasi espansa. Il nucleo di queste cellule sta nel punto più distante della linea o del punto centrale. Intorno a queste zone di cellule si dispongono uno o due strati di cellule che per grossezza, corrispondono a quelle binucleate, ma hanno un solo nucleo. Queste zone di cellule grosse, non sono frequenti, se ne osservano una o due per centimetro quadrato di preparato. Non si sa quale sia l'ufficio di simili cellule, forse accennerebbero al crescere in superficie dell'amnios. Altre cellule si trovano un po' più piccole delle comuni ed unite due a due: in queste il nucleo non trovasi alla parte centrale della cellula, ma più vicino alla linea di contatto, e queste accennerebbero ancora ad una moltiplicazione diretta dell'epitelio amniotico. Io potei constatare le varie forme di cellule descritte dal Lange ed anche la loro disposizione, ma non con tale frequenza da poter dire che sia questo un fatto costante, tale da potersi ammettere come disposizione speciale di simili cellule. Io credo che, se si volesse immaginare nell'amnios delle disposizioni di cellule a forme figurate, molte se ne potrebbero trovare come su un pavimento a piastrelle di varia forma, grandezza e connessione. A me, per esempio, è parso, che le cellule comuni dell'amnios, si disponessero, in generale, in modo concentrico, talora attorno ad un punto immaginario, talora ben evidente, rotondeggiante, che nei preparati con nitrato d'argento appare intensamente annerito.

Il Meola, parlando in proposito, dice che l'impressione che si riceve è quella di un gran numero di elementi gittato sopra un campo limitato, in guisa, che quelli, per potercisi adattare in un piano solamente, dovessero venire tra loro stretti e nel pigiarsi a vicenda prendessero svariate forme, sicchè nessun punto del piano sottoposto rimanesse scoperto. Io poi aggiungerò che alcune volte occorre di osservare degli amnios che presentano, si può dire, delle forme cellulari tutte speciali, come a me avvenne in due amnios provenienti uno da gravidanza a termine, semplice, con abbondanza di liquido amniotico, l'altro da gravidanza complicata da un vero e proprio idramnios. In questi le

cellule si presentavano per la massima parte ingrandite, anzi il numero delle grandi superava molto quelle di grandezza comune, tanto che in molti punti occupavano tutto il campo microscopico. Tali cellule grandi erano molto irregolari nella loro forma e presentavano un numero svariatissimo di nuclei da uno fino a cinque, ora addossati, ora sparsi e sempre evidenti pel loro colorito intenso. Non saprei a che darne la spiegazione, perchè là avevasi a che fare col fatto speciale dell'abbondanza del liquido amniotico, e si trattava di un caso patologico degno ancora di essere ripetutamente studiato ed interpetrato.

Ritornando all'amnios normale, per riguardo alle cellule binucleate, non essendomi ancora riuscito di poter riscontrare altri modi di neoformazione nelle cellule epiteliali amniotiche, mi associo volentieri all'idea che siano indizi di moltiplicazione per scissione diretta.

Una fra le proprietà delle cellule amniotiche si è quella di essere tenacemente aderenti fra di loro e col tessuto di impianto; anzi l'aderenza fra cellula e cellula supera quella col tessuto sottostante, tanto è vero che è facile vedere, in amnios di feti morti macerati, larghi lembi formati di soli epitelî, staccati dalla loro superficie di impianto, ma fortemente aderenti fra di loro; e facile è osservare lo stesso fatto negli amnios normali che furono oggetto di ripetute manipolazioni; se inoltre si raschia la superficie dell'amnios, più sono di più i piccoli lembi di cellule che non cellule isolate che si ottengono. Una spiegazione di questa tenace aderenza la si vorrebbe trovare in quella forma dentellata speciale che presentano, se trattate col nitrato d'argento, per cui ogni dente venendo ad ingranarsi con uno simile della cellula vicina ne renderebbe più resistente la connessione. Hotz dice aver osservato non una forma dentellata ma una forma spinosa, fatto che pure avrebbe osservato il Lange; ma mentre, secondo questi, le spine verrebbero ad ingranarsi fra di loro, per Hotz verrebbero solamente a mutuo contatto lasciando tra di loro degli spazi i quali servirebbero al passaggio di succhi nutritizi, spazi che però non raggiungerebbero la superficie della cellula. Il Minot pure dà una descrizione molto simile dei contorni delle cellule amniotiche, e pur lui ammette

una forma spinosa che lascerebbe degli spazi alternati da ponti i quali sarebbero costituiti dalla sostanza protoplasmatica della cellula. Io non ho mai riscontrato simili forme spinose, nè in cellule riunite, nè in cellule isolate; io sempre ho constatato una forma dentellata, nè intendo quindi pronunziarmi in merito a questo.

Insoluta rimane ancora la quistione sulla natura di quei granuli splendenti che si osservano nel protoplasma delle cellule.

A. Hotz ritiene che siano granuli di grasso sparsi omogeneamente nel protoplasma della cellula rendendola opaca, e deduce che sia grasso dal loro aspetto e dal loro modo di comportarsi verso taluni reagenti. Si sciolgono secondo esso nell' etere ed impallidiscono nella glicerina, ma dopo l' ultimo trattamento, se si rimettono nell' acqua, si fanno di nuovo evidenti.

Il Lange contraddice questa opinione osservando che il modo di comportarsi dei granuli nella glicerina, non è affatto speciale ai corpuscoli di grasso ma ad un gran numero di elementi che non siano grasso. Non potè convincersi della loro solubilità nell' etere, malgrado prima li lavasse con alcool per disidratarli e poi in etere ed ancora in alcool. Provò invece se annerivano coll' acido osmico e trattò con esso dei pezzi di membrana; ma, avendone avuto risultati negativi, ne concluse che non fossero costituiti di grasso; trovò invece che si sciolgono come una comune cellula epiteliale nella potassa caustica 1-3 %, ed oltre a questo sono solubili nell' acido acetico: ne conclude quindi che siano granuli albuminosi. Sì l' uno che l' altro pare ammettano che la comparsa dei granuli sia solo un fatto postmortale, il che io non potrei ammettere avendoli osservati costantemente nelle membrane appena espulse. Nei preparati trattati con nitrato d' argento, seguendo di questo la graduale reazione, ho visto che, chiari dapprima, vanno oscurandosi, si raggrinzano, fino ad assumere aspetto di granulazioni irregolari puntiformi, che si depositano alla periferia della cellula, mentre nella parte centrale di questa va comparendo il nucleo. Coll' acido acetico si hanno fatti più decisivi, si rischiara prima il protoplasma e simili corpuscoli vengono a spic-

care, ma, osservando ripetutamente sempre sotto l'azione del reagente, si possono vedere i granuli ben conservati portarsi alla periferia della cellula o radunarsi in gruppo stipato al suo centro, e netto apparire nelle prime un nucleo quasi coronato di granuli punto opacati.

Coll'alcool assoluto la prova riesce pur evidente, anzi con esso si può quasi seguire la migrazione di simili corpuscoli nell'interno della cellula fino alla periferia e la loro dissoluzione.

Un altro fatto ancora degno di nota si è quello che nell'amnios dei primi tempi, da uno a tre mesi, non è raro, osservandolo a fresco, distinguere nucleo e granuli distinti l'uno dagli altri e come i primi siano scarsissimi in numero.

Tutto dunque sta a provare che nucleo e goccioline sono due fatti distinti. Riguardo alla loro natura non è facile rispondere con sicurezza. Intanto io dico che sono solubili per la massima parte in cloroformio, in etere ed in alcool assoluto: al trattamento colla potassa tutte le cellule si dissolvono, ma in mezzo al liquido di dissoluzione si vedono conservati questi granuli in grandissima parte.

L'azione dell'acido osmico è più positiva: sotto la sua azione, in un tempo più o meno lungo, anneriscono in modo vario da un semplice opacamento fino al nero perfetto. È però a notare che non uniforme è il modo di agire dei vari reagenti. Ed anzi tutto che, sotto l'azione del cloroformio, dell'etere, della potassa, nella massa dipendente dalla dissoluzione dei granuli, sempre se ne trovano ancora di quelli ben conservati e talora in discreta quantità; che sotto l'azione dell'acido acetico diminuiscono, per quanto si può giudicare, in numero e diventano più radi e coll'acido osmico non anneriscono tutti completamente, ma una parte si mostrano sbiaditi. Se quindi io dovessi qualcosa concludere direi, che tali granuli sono di due nature diverse e misti fra di loro; una parte sono costituiti da grasso o da un corpo molto affine al grasso ed una parte da corpuscoli albuminoidi e con questo mi spiegherei anche le diverse vedute di Hotz e del Lange.

Molto a lungo e minuziosamente nel suo lavoro il Lange si occupa delle cellule vescicolari, che pure erano state descritte

in parte da Kölliker, Müller e Hotz, e ne conclude che siano cellule a contenuto mucoso, fatto, del resto, se non dimostrato, già da altri ammesso.

Sotto l'azione dell'acido acetico l'epitelio comune dell'amnios si rischiara, mentre diventano più torbide le cellule vescicolari, appunto come succederebbe nelle cellule con degenerazione mucosa, in cui per l'acido acetico la sostanza mucosa si coagula in forma filamentosa e striata, nè più si ridiscioglie per aggiunta di acido; mentre coll'alcool la mucina si precipita e si rigonfia di nuovo per l'aggiunta di alcool.

Queste cellule scoppiano facilmente e se ne può aver la prova schiacciando sotto il campo microscopico un preparato che sia fresco e non indurito; ed al posto della cellula scoppiata rimane uno spazio vuoto più piccolo, ma d'aspetto ricordante la forma primitiva della cellula. Io ho potuto seguire nello studio di queste forme vescicolari il prof. Pestalozza che ebbe a riscontrarne la presenza non solo nell'amnios umano ma anche in quello di cavia, di coniglio, e di agnello. Ho seguito i vari tentativi di colorazioni a mezzo della safranina suggeriti dal Bizzozero per la dimostrazione delle cellule mucose e li ripetei ancora, ma a dir il vero non mi fu possibile avere una prova decisiva.

Il modo di reagire all'acido acetico non è chiaro ed evidente, non mi fu possibile ottenere la tipica colorazione giallastra colla safranina. Il prof. Pestalozza ebbe a riscontrare di tali forme più frequentemente negli amnios di gravidanze in cui il liquido amniotico era eccessivo, e questo mi fu possibile confermarlo in due casi che ebbi occasione di osservare. Anzi, per questo fatto ed ancora perchè solo mi riuscì di riscontrarle nell'amnios giunto al termine o quasi, mi fo lecito domandarmi se non potesse trattarsi di una forma di degenerazione idropica delle cellule comuni dell'amnios, o se pure entrambe le forme, la mucosa, sia poi questa funzionale o degenerativa, e la idropica degenerativa non possano essere combinate assieme. Per quanto mi sappia la presenza di mucina ancora non è stata chiaramente dimostrata nel liquido amniotico.

Varia è la forma che si vuol dare all'epitelio amniotico. Il Dohrn lo descrive come epitelio piatto, Winogradow, Schrö-

der, Veit, come cilindrico basso o cubico; il Meola, il Viti ed il Lange lo descrivono pure piatto; secondo Hotz poi è cilindrico in tutta la superficie, salvo in corrispondenza dell' orifizio uterino e della placenta. Tutti riportano misure che di poco variano l'una dall' altra.

Per spiegare questa differenza di vedute il Lange porta in campo la diversa forma e grandezza delle cellule amniotiche e specialmente di quelle più grosse a forma allungata e mononucleate, ed osserva che, a seconda che il taglio su tali cellule cadrà più o meno obliquamente, ne verrà la diversa apparenza in sezione da piatta, a cubica, a cilindrica. Pur ammessa la ipotesi del Lange, essa niente affatto viene a dimostrare quale sia la forma comune costante dell' epitelio. Se è vero che le cellule di diversa forma e grandezza possano trarre in errore; queste sono, rimpetto alle altre, in minor numero e sparse a gruppi, oppure isolate: ne viene quindi che questo fatto si dovrebbe osservare in punti limitati e mai su di estese superfici. In quanti amnios a termine mi fu dato esaminare, io sempre ebbi a constatare trattarsi di un epitelio cilindrico, per la forma costantemente più alta che larga, ed inoltre, fatto di massima importanza per la posizione che ha il nucleo nelle cellule viste in sezione; sempre ad uno stesso livello e nella parte alta di esse. Non ho trovato una differenza costante fra l' epitelio della superficie placentare e quello di altri punti della superficie del sacco amniotico.

Diciamo ora qualche parola sugli stomi.

Già Hunter aveva visto sulla superficie epiteliale dell' amnios delle aperture che non aveva esitato a dichiarare come sbocchi di vasi linfatici. Winkler e Winogradow, con osservazioni fini e minute, riportarono dell' amnios delle figure dimostrative per ammettere l' esistenza di stomi in comunicazione con canalicoli linfatici situati nel tessuto connettivo sottostante. Kölliker, che pur vide degli spazi od aperture fra cellule e cellule, non volle pronunziarsi in merito alla quistione. Hotz osserva che un aspetto, simile alle aperture descritte come stomi, hanno le piccole cellule vescicolari. Pestalozza invece anche con fatti sperimentali riuscì a dimostrare l' esistenza di tali stomi.

Secondo il Lange, al contrario, tali spazi sarebbero vuoti lasciati liberi dallo scoppiare di tali cellule, che lascerebbero un vuoto di forma perfettamente rotonda, il quale molto bene si mette in rilievo nei preparati trattati con nitrato d'argento: il reagente farebbe diventar nero il contorno dello spazio, mentre lo spazio rimarrebbe chiaro, o se un qualche contenuto ivi si osserva altro non è che un residuo della cellula scoppiata: secondo il Lange, quanto più numerose sono le cellule vescicolari altrettanto meno frequenti sono gli spazi chiari rotondi, e viceversa: egli nega quindi in modo assoluto che alla superficie dell'amnios possano esistere degli stomi.

Come descrissi, nell'epitelio disteso in superficie si distinguono spazi vari per forma, volume e disposizione; alcuni hanno una forma e grandezza di una cellula comune o di una più grossa, e questi sono dovuti per me o a distacco meccanico o a degenerazione parziale cellulare (Fig. I e II, 2); accanto a questi ve ne sono altri di forma irregolare o rotondeggianti sparsi irregolarmente, e questi sono dovuti a residui di cellule vescicolari scoppiate (Fig. I e II, 4): sì gli uni che gli altri, sotto l'azione del nitrato d'argento, diventano delimitati ma non anneriscono nella loro parte centrale. Ma osservando attentamente se ne trovano altri di forma rotondeggiante posti per lo più al centro di un gruppo di cellule: essi col nitrato d'argento diventano completamente neri e tutti sparsi di granellini: questi sono a mio modo di vedere gli stomi descritti da Winkler e Winogradow (Fig. I e II, 3). Non mi par giusto quanto asserisce il Lange che, quanto più spazi chiari esistono, tanto meno si osservano cellule vescicolari, perchè queste variano da amnios ad amnios, da porzione a porzione, da preparato a preparato, e punto possono servire per controllo agli spazi denominati stomi. Al Lange non capitarono alla osservazione che poche di quelle cellule vescicolari, mentre a me occorse trovarne frequentemente ed anche in abbondanza; tanto che in un campo microscopico a 500 diametri ne potei contare perfino a 6-7 e mi fu possibile farne comodamente il confronto cogli spazi loro somiglianti. Io credo quindi che detti stomi esistono ed in modo evidente.

Pur negando l'esistenza degli stomi, il Lange si interessò

a vedere se vasi linfatici si spingessero almeno tra le cellule amniotiche, ma non gli riuscì mai trovarne; essi possono giungere fino in vicinanza del tessuto amorfo su cui si impianta l'epitelio, ma poi si ripiegano e vanno nel tessuto profondo; nega quindi l'esistenza di vasi linfatici che siano in comunicazione diretta collo strato epiteliale, pur appoggiandosi a quanto era stato scritto dal Dohrn in contrario alle dimostrazioni del Winkler e Winogradow. Per loro gli spazi osservati fra cellula e cellula non sarebbero che distacchi meccanici dovuti a maneggi ripetuti, ai quali si deve sottoporre la membrana per prepararla ed osservarla.

Dalle mie ricerche invece risulta pure in modo evidente che havvi comunicazione fra epitelio e strato profondo. Ne fanno fede quelle costanti depressioni ad imbuto, da me riscontrate e la non frequente loro comunicazione a mezzo di un evidentissimo canalicolo che attraverso a due cellule si spingeva fino alla superficie libera, mentre profondamente era in comunicazione con uno spazio chiaro. Canalicolo che appariva intensamente nero nei preparati con nitrato d'argento; colorato nei preparati con saffranina; nello spazio chiaro era facile constatare la presenza di un leucocita che talora pareva insinuasse un prolungamento, leucocita che nei preparati con acido osmico si mostrava carico di quelle granulazioni nere che si riscontravano nell'interno delle cellule epiteliali. Gli stomi quindi esistono ed in diretta comunicazione cogli strati profondi (Fig. IV, 3). Certo non mi starò a questo punto e seguiterò ancora con indagini più dimostrative per confermare o contraddire quanto mi fu dato finora osservare; continuerò perchè di somma importanza mi pare sia l'argomento, perchè, dimostrata sperimentalmente la esistenza di simili stomi in diretta comunicazione colle vie linfatiche sottostanti, sarebbe pur spiegata la reciprocità di libero scambio tra madre e uovo attraverso la membrana amniotica e come malattie infettive possano trasmettersi da uno all'altro e viceversa senza passare attraverso alla placenta, e si spiegherebbero alcuni casi oscuri di infezione fetale d'origine materna senza che nella placenta se ne possano riscontrare traccie di passaggio.

Come risultato delle mie osservazioni posso sommariamente dire:

Che l'epitelio amniotico è costituito da cellule cilindriche ad un solo strato intimamente aderenti fra di loro e col tessuto sottostante. In generale hanno una comune forma e grandezza, con uno o due nuclei e nucleolo; ma ad esse ne sono frammiste di quelle più grandi, talora di forma regolare e polinucleate, altre poi irregolari e mononucleate. Il protoplasma è omogeneo e cosparso di granuli splendenti, la cui natura non è per ora ben definita, ma probabilmente sono in parte di grasso od appartenenti al grasso, ed in parte albuminoidi.

I granuli, che si osservano nel protoplasma dell'epitelio e che hanno l'aspetto di goccioline, non sono dovuti ad un fatto postmortale e si riscontrano sempre nell'amnios appena espulso.

Oltre le cellule comuni ve ne sono di aspetto vescicolare che potrebbero interpretarsi come cellule a contenuto muccoso, oppure in preda a degenerazione idropica.

Non havvi molta differenza fra l'epitelio placentale e quello della restante superficie amniotica.

Esistono alla superficie dell'amnios degli stomi che sono in diretta comunicazione con spazi linfatici del tessuto connettivo sottostante, e non è raro, in tali spazi linfatici riscontrare un leucocita che manda una propagine verso gli stomi stessi.

BIBLIOGRAFIA

A. Hotz. Ueber das Epithel des Amnion. (Inaugural-Dissertation, Dresden, 1878.)

Kölliker, Handbuch der Entwickelungsgeschichte des Menschen und der höheren Thiere, II Auflage, S. 322.

Dohrn, Monatsschrift für Geburtskunde etc., Bd. 26, S. 116.

Winogradow, Ueber den Bau des menschlichen Amnios. (Virchow's Archiv, 154.)

Müller, Ueber den Bau der Molen, Wurzburg, 1847.

Winkler, Textur, Structur und Zelleben in den Adnexen des menschlichen Eies, Jena, 1870.

Hüter, Centralbatt, 1865, S. 641.

Dohrn, Archiv für Gynäkologie, Bd. 2, S. 124.

Lange, Beitrag. zur Histologie des menschlichen Amnion und des Nabelstranges. Zeitschrift für Geburtshülfe und Gynäkologie, XXVIII Bd., I Heft.

Ahlfeld, Berichte und Arbeiten aus der geburtshilflich-ginaecologischen. Klinik zu Marburg, 1883-84. II Bd.

Minot, Human Embryology, New York, 1892.

Meola, Sulla struttura degli involucri del feto umano. Rivista internaz. di med., 1884.

Viti, L'amnios umano, Siena, 1886.

Cuzzi, Trattato di Ostetricia e Ginecologia, Milano, F. Vallardi.

Pestalozza, La Clinica ostetrico-ginecologica della R. Università di Genova nell'anno 1891-92, Genova, 1892.

Clinica Medica Pediatrica di Firenze diretta dal Prof. G. Mya.

L' UROBILINURIA NELL' ETÀ INFANTILE.

OSSERVAZIONI CLINICHE

RACCOLTE DAL

DOTT. CARLO GIARRÈ

1° Assistente.

Fino dal principio dell' anno 1892, per consiglio del mio maestro professor Mya, ho cercato di mettere a profitto il non ricco ma scelto materiale offertomi dalla Clinica Pediatrica di Firenze per studiare la urobilinuria in alcune malattie della infanzia.

Questo studio mi è parso interessante, sia perchè malgrado i notevoli progressi che nella conoscenza della patogenesi della urobilinuria si sono fatti in questi ultimi anni, non pochi punti della questione ancora restano da chiarire, sia perchè fra le tante osservazioni cliniche a tale studio attinenti pochissime riguardano l' età infantile, la quale certamente non fu sinora oggetto di ricerche accurate e sistematiche. Prima di accennare alle varie dottrine sulla fisiopatologia della urobilinuria successivamente enunziate e con varia fortuna e bontà di argomenti difese o combattute, credo utile esporre il piano delle mie ricerche, il metodo da me seguito, ed i risultati ottenuti.

Per estrarre la urobilina dalle orine io mi son valso del metodo del Mehu, e cioè saturazione con solfato di ammonio di una data quantità di orina precedentemente acidificata con acido acetico, filtrazione, disseccamento del filtro ed estrazione con alcool assoluto. In genere ho dovuto adoperare piccole quantità di orina (50, 30 e fin 10 cmc.) e come solvente ho usato una dose corrispondente di alcool assoluto. Ottenuta così la solu-

zione alcoolica di urobilina l'ho sottoposta alla doppia prova dello spettroscopio e della fluorescenza.

L'esame spettroscopico non deve a parer mio esser mai trascurato. Già in alcune orine fortemente cariche di urobilina basta aggiungere qualche gocciola di acido acetico o meglio solforico allo scopo di trasformare in pigmento la sostanza che potrebbe esistervi allo stato di cromogeno, e si vede senz'altro la stria caratteristica tra *b* e F. Nella soluzione alcoolica poi anche minime dosi di pigmento si appalesano con un sottile ma distinto opacamento dello spettro e a dosi più forti corrispondono strie più o meno nere e più o meno larghe, che permettono di giudicare rapidamente della intensità della urobilinuria. Questo reperto unito a quello della fluorescenza fornisce dunque i più sicuri risultati clinici. Per la fluorescenza ho adottato in parte la modificazione ingegnosa proposta dal Viglezio e cioè mi son quasi sempre servito di un tubo da saggio contenente 10 cmc. di alcool diluito, con aggiunta di 5 goccie di soluzione 1 $^0/_{00}$ di cloruro di zinco e di 1 a 2 goccie di ammoniaca pura. In questa soluzione titolata ho versato sino a comparsa evidente della fluorescenza verde caratteristica una maggiore o minor quantità di alcool urobilinico mediante una buretta di Mohr della capacità di 1 cmc. suddivisa in 100 parti. È chiaro che quanto più ricca di urobilina è la soluzione alcoolica in esame e tanto meno occorre versarne per provocare la fluorescenza, e siccome questa si cimenta in una data quantità sempre identica di soluzione titolata di cloruro di zinco e ammoniaca, con questo metodo si ottengono delle cifre proporzionali alla quantità di urobilina contenuta nella soluzione alcoolica, sulle quali è lecito fondare conclusioni attendibili per rispetto all'aumento della urobilina nelle orine. S'intende che così si giudica solo dell'aumento relativo di tale sostanza e non dell'aumento assoluto, per calcolare il quale bisognerebbe, come ha fatto il Viglezio, riportare le cifre ottenute alla quantità totale di orina emessa nelle 24 ore; ma chiunque abbia avuto campo di fare ricerche di urologia nella pratica pediatrica intende di leggieri come sia difficile e spesso impossibile riuscire in tale intento. Per le mie ricerche ho dovuto frequen-

temente adoperare la siringa, perchè dai bambini di più tenera età le orine erano sempre emesse nel letto, e spesso anche nei più grandicelli non si potè raccoglierne tutta la quantità giornaliera, perchè una gran parte andarono perdute colle feccie per causa della diarrea così frequente concomitanza di molte malattie infantili e specialmente delle infettive le quali furono il campo principale delle mie osservazioni. Solo recentemente ho potuto valermi dell'apparecchio per raccogliere le orine raccomandato da Epstein di Praga, apparecchio che rappresenta un vero progresso per gli studi di urologia nella pratica pediatrica. Ma per ovviare almeno in parte all'inconveniente accennato io ho in primo luogo fatto ricerche comparative in bambini sani, 6 affetti da lesioni locali lievi e tali da non avere influenza alcuna sulla urobilinuria, ho escluso dalle mie osservazioni i casi di accertata e forte oliguria, e infine nel conchiudere per un aumento reale di urobilina nelle orine ho tenuto conto soltanto di quei casi in cui oltre ad aversi una evidente fluorescenza con dosi piccole di soluzione alcoolica urobilinica, si osservava netta e distinta la stria caratteristica in F. E a tal proposito posso subito dichiarare che l'urobilinuria normale è minima nell'età infantile. In una serie di ricerche comparative più volte ripetute in bambini sani o nelle condizioni sopra accennate e sottoposti alla comune alimentazione mista, io non son mai riuscito ad avere una soluzione alcoolica di urobilina che presentasse contemporaneamente una forte fluorescenza e una stria spettroscopica evidente, tutto al più rare volte ho osservato una lieve fluorescenza e un opacamento sottilissimo non ben distinto e tale da lasciarmi in dubbio sull'ammettere o no una vera stria di assorbimento dello spettro. Invece l'esperienza acquistata da moltissime prove mi permette di asserire che quando nella soluzione alcoolica si vede una stria larga qualche millimetro e molto nera, anche la fluorescenza si ottiene nel tubo di saggio con pochi centesimi di cmc. della soluzione urobilinica; che quanto più la stria si fa stretta e sottile, tanto maggiore è la dose necessaria per provocare la fluorescenza, e che fin quando questa dose non supera 1 $^1/_2$ cmc. a 2 circa la stria spettroscopica è sempre distintamente visibile

e si può conchiudere per un aumento patologico della urobilina nelle orine esaminate. Questi sono i criteri sui quali si fondano le mie ricerche e le conclusioni che da esse andrò più tardi traendo.[1]

La prima parte delle mie osservazioni riguarda l'*urobilinuria nelle malattie infettive;* di queste ho studiato 72 casi che si ripartiscono nel modo seguente; 14 di *morbillo;* 3 di *scarlattina;* 16 di *difterite;* 13 di *polmonite;* 5 di *empiema;* 1 di *pleurite siero-fibrinosa;* 6 di *febbre tifoidea;* 12 di *tubercolosi;* 1 di *reumatismo articolare acuto* con *endocardite;* 1 di *meningite purulenta da otite.* Nella seconda parte del mio lavoro mi sono occupato di alcune malattie *epatiche* delle quali ho potuto studiare soltanto 7 casi e cioè: 2 di *itterizia* da *angiocolite catarrale;* 1 di *fegato nocemoscata* per *vizio cardiaco;* 1 di *lesione epatica tubercolare* (*epatite interstiziale* con *degenerazione grassa*); 2 di *degenerazione amiloidea del fegato* in bambini tubercolosi; 1 di *pseudoleucenia splenica* con *ipertrofia epatica.* Finalmente ho esaminato le orine e le feccie in 16 neonati che avevano da 2 a 18 giorni di vita e in 10 lattanti di età variabile da 3 mesi a 1 anno o poco più. Dei neonati 6 erano normali, 10 affetti da *icterus neonatorum;* dei lattanti 5 avevano affezioni diverse (*labbro leporino, dispepsia, ernia* etc.) da non supporsi capaci di produrre urobilinuria; 1 *tubercolosi*; 2 *bronco polmonite*; 2 *polmonite crupale.* E senz'altro passo a riferire i risultati di queste osservazioni.

I. — MALATTIE INFETTIVE

Morbillo.

Osserv. 1ª. — Romanelli Renzo, di anni 7.

9 febbraio 1892. — Esantema diffuso nel periodo di massima effluorescenza T. mass. 38,6, orine gr. 450 giallo arancio acide 1028 ricche di urati

[1] Non ho toccato in questo mio lavoro l'argomento della pluralità delle urobiline sorta soprattutto dopo le ricerche di Mac-Munn, di Le Nobel e recentemente rimessa in onore dal Riva che ne ha tentato in una nota preventiva l'applicazione alla clinica. Do ragione di questa apparente trascuranza col fatto che in tutte le mie analisi ho sempre avuto a che fare coll'urobilina rispondente ai caratteri spettroscopici e chimici insegnatici da Jaffé.

senza albumina. Saturo gr. 50; la soluzione alcoolica presenta una stria larga e spessa e la fluorescenza si ottiene con 1 cmc.

20 febbraio 1892. — Convalescenza e T. normale; le orine non contengono traccia di urobilina.

Osserv. 2ª. — Malenotti Berta, di anni 13.

22 febbraio 1892. — Eruzione confluente nel suo acme T. mass. 39, orine gr. 600 giallo chiare torbide per urati acide 1028. Stria spettroscopica stretta e sottile fluorescenza visibile bene nella soluzione pura; quantità non dosabile.

Osserv. 3ª. — Mazzoli Martina, di anni 2 $^1/_2$.

2 marzo 1892. — In prima giornata della defervescenza (T. 37-37,7), orine in gran parte perdute colle feccie (esiste lieve diarrea). Ne saturo 50 gr.; il risultato è positivo colla doppia prova spettroscopica e chimica, ma la urobilina non è dosabile. Lo stesso risultato nelle orine del 3 marzo.

Osserv. 4ª. — Mariotti Federigo, di mesi 17.

3 marzo 1892. — (3ª giornata dopo la crisi) T. 37,2-37,8, orine giallo chiare leggermente torbide acide 1823 senza albumina-Urobilina non dosabile; debole la fluorescenza nella soluzione alcoolica, stria sottilissima.

Osserv. 5ª. — Cellai Bianca, di anni 2 $^1/_2$.

17 marzo 1892. — (4ª giornata dopo la crisi) T. 37,2-37,8, orine gialle, torbide, acide 1014 con lievissime traccie di albumina. Nella soluzione alcoolica stretta ma intensamente nera la stria, e fluorescenza che si ottiene con 0,95 cmc.

Osserv. 6ª. — Cosci Italia, di anni 3 $^1/_2$.

24 marzo 1892. — (4ª giornata dopo la crisi), orine giallo-chiare leggermente torbide acide 1015 senza albumina. Manca la stria nella soluzione alcoolica, ed è appena apprezzabile la fluorescenza.

Osserv. 7ª. — Cosci Fausto, di anni 4.

24 marzo 1892. — (6ª giornata dell'acme eruttivo) persiste lieve rialzo di temperatura per leggera bronchite; orine gialle, torbide, acide 1020 senza albumina. Risultato identico al precedente per ciò che riguarda la urobilinuria.

Osserv. 8ª. — Rossi Virginia, di anni 5. Morbillo e bronchite.

26 marzo 1892. — (Acme del periodo eruttivo) (T. 38,5-39,7) il 25 marzo, orine giallo arancio, acide, 1027 senza albumina, con acetone e indicano, stria nera, sottile; fluorescenza che si produce con 0,80 cmc. di soluzione alcoolica.

Osserv. 9ª. — Vannini Giovanni, di anni 4.

23 marzo 1892. — L' esantema, comparso da 4 giorni, comincia a impallidire T. 38-38,9; orine gialle, torbide 1021 acide senza albumina, con molto indacano, stria nera e larga; fluorescenza con 1 cmc.

28 marzo 1892. — (9ª giornata dell'inizio del morbillo). Focolaio di broncopolmonite a destra, T. 38-39; Orine giallo arancio, limpide, acide

1024, senza albumina, ma con molto indacano ed acetone; stria nera e larga; fluorescenza con 0,50 cmc.

1° aprile 1892. — Apiressia e inizio della convalescenza; orine giallo chiare, limpide, acide 1020 mancano albumina, indicano, e acetone. Urobilina assente.

Osserv. 10ª. — Villani Eugenio, di anni 5.

7 aprile 1892. — (5ª giornata dalla comparsa della eruzione) T. 38,5–39; orine gialle arancio, torbide, acide 1015 senza albumina ma con traccie di acetone e indacano. Visibile la fluorescenza e una sottilissima stria nella soluzione alcoolica, ma non dosabile la urobilina.

11 aprile 1892. — (9ª giornata dall' inizio del morbillo). Focolai multipli di broncopolmonite T. 38,2–38,9; orine giallo arancio torbide acide 1022 senza albumina; stria urobilinica molto larga e spessa, fluorescenza con 0,35 cmc.

Osserv. 11ª. — Vitali Eugenio, di anni 4.

22 aprile 1892. — L' eruzione comparve il 16 aprile, fu discreta, e cominciò a impallidire il 19; nonostante persisteva la febbre, e vi erano i segni fisici di broncopolmonite. Le orine acidificate ed esaminate allo spettroscopio presentarono per la prima volta la stria in F il 22 aprile (T. 38–38,8) ed estratta l' urobilina, si ebbe colla soluzione alcoolica una larga e nera striscia in F e una evidente fluorescenza già con 0,25 cmc.

Il 26 aprile, la temperatura scese per crisi da 39, 6 alla cifra normale e s' iniziò la convalescenza.

Osserv. 12ª. — Innocenti Luigi, di anni 5.

In questo bambino già affetto da artrite tubercolare della spalla destra, l' eruzione morbillosa comparve il 15 aprile. Il morbillo si complicò con congiuntivite, enterite, broncopolmonite, e la temperatura si mantenne febbrile anche dopo scomparso l' esantema.

Il 25 aprile (T. 37,5–38,8) le orine giallo arancio, acide 1020, senza albumina, presentarono la stria in F colla semplice acidificazione. Estratta la urobilina si ebbe marcatissima stria nella soluzione alcoolica e comparsa della fluorescenza con 0,20 cmc.

Il 7 maggio. — (T. 37,5–38,5) persistono i segni fisici di broncopolmonite (tubercolare?) ed è sempre visibile nelle orine acidificate la stria, che diviene evidentissima nella soluzione alcoolica. La fluorescenza si ottiene con 0,80 cmc.

Osserv. 13ª. — Mazzoni Giulio, di anni 5.

Degente nella sezione chirurgica per artrite fungosa del ginocchio destro. Comparsa del morbillo il 7 aprile 1892; a dì 8, 9 e 10 aprile non si vede la stria nell' orina acidificata. Dal 10 al 16 aprile apiressia poi riaccensione della febbre, che dura 3 giorni con sintomi di grave colite.

Il 17 aprile. — Orine gialle arancio, acide 1021, senza albumina nè didacano. Estratta la urobilina si ha nella soluzione alcoolica una stria nera non molto larga e compare la fluorescenza con 1,10 cmc.

Osserv. 14ª. — Passignani Bianca, di anni 8 ½.

L'esantema comparve il 6 maggio, raggiunse il suo acme il 9, nel qual giorno la febbre decadde per crisi per riaccendersi nella sera e durare fino al 13 maggio con sintomi di grave enterocolite.

Il dì 11 maggio. — (6° giornata dall'inizio del morbillo si ebbero orine gialle scure torbide, senza albumina; estratta l'urobilina si ottenne soluzione alcoolica con stria larga e nerissima producente la fluorescenza nel tubo di saggio già con 0, 10 cmc.

Nel *morbillo semplice* si osserva dunque una urobilinuria, che non compare nei primi giorni ma piuttosto nell'acme della eruzione o appena avvenuta la crisi; essa può essere maggiore o minore secondo la resistenza che all'azione emolitica dell'agente infettivo oppongono i vari individui, ma in genere è di grado assai lieve e di breve durata. (Io l'ho riscontrata al massimo in 4ª giornata dopo la defervescenza, osserv. 5ª).

Non così avviene in quei casi che decorrono più gravi per complicanze o successioni morbose; se *lievi bronchiti* non esercitarono influenza alcuna sulla comparsa o l'aumento della urobilina nelle orine (osserv. 7ª e 8ª) non altrettanto può dirsi della *enterocolite postmorbillosa* (osserv. 13ª e 14ª) e soprattutto della *broncopolmonite* (osserv. 9ª, 10ª, 11ª, 12ª), alla quale corrisposero i più alti gradi di urobilinuria; ma su questo fatto che vedremo quasi costantemente ripetersi anche in altre malattie infettive, non mancheremo a suo luogo di fare quelle considerazioni, di cui ci appare meritevole.

Scarlattina.

Osserv. 15ª. — Spadoni Giulia, di anni 5.

Fin dal 4 novembre 1892 degente nella sezione chirurgica per curve rachitiche delle tibie. Comparsa della febbre e della angina scarlattinosa il 13 marzo 1893.

14 marzo 1893. — Esantema visibile (T. 38,7-39), orine gr. 400 giallo arancio, torbide, acide 1021. Alla prova della urobilinuria si ottiene solo una debole fluorescenza colla soluzione alcoolica pura, ma non è visibile la stria.

16 marzo. — 4ª giornata (T. 38,7-39,4). Esantema diffuso, orine gr. 150 giallo limpide, acido 1027. Manca albumina e indacano, molto acetone. Ricerca dell'urobilina con resultato identico al precedente.

18 marzo. — (6ª giornata T. 38-38,3), orine gr. 220 giallo-scuro torbide, acide 1017. Manca albumina e acetone. Molto indacano. Ricerca della urobilina: nella soluzione alcoolica pura si vede una larga stria nerissima in F. e la fluorescenza si ottiene con 0,05 cmc. di tale soluzione.

20 marzo. — (8ª giornata T. 38,1-37,5), orine gr. 300 giallo scure limpide, acide 1017. Manca albumina. Discreta quantità d'indacano. Stria urobilinica simile alla precedente, fluorescenza con 0,10 cmc.

21 marzo, — (9ª giornata apiressia) ,orine gr. 150 gialle arancio limpide, acide 1021. Manca albumina. Molto indacano. Doppia prova della urobilina negativa come nei giorni successivi 22 e 23 marzo.

Osserv. 16ª. — Bozzarri Mercedes, di anni 6.

Degente nella sezione chirurgica fin dal 21 febbraio 1893 per carie della mandibola. Il 14 marzo brusco elevamento della temperatura e arrossamento delle fauci; il 15 comparsa del rash.

16 marzo. — (3ª giornata T. 38,5-38,8), orine gr. 350 gialle arancio limpide 1016. Lievi traccie di albumina e molto indacano. Manca urobilina.

17 marzo. — (4ª giornata T. 38,3-39,9), orine gr. 175 (in gran parte perdute) gialle arancio limpide 1021. Contengono traccie di albumina, molto acetone e indacano. Stria sottile e stretta, ma evidente in F. colla soluzione alcoolica; fluorescenza con 0,25 cmc.

18 marzo. — (5ª giornata. Eruzione comincia a impallidire, e la temperatura scende alla norma. Prova della urobilina negativa il 18, 19 e 20 marzo).

Osserv. 17ª. — Pierucci Gisella di anni 7.

Ammessa in Clinica il 28 maggio 1893 con esantema scarlattinoso in via di desquamazione, e grave angina pseudomembranosa.

30 maggio 1893. — (9ª giornata di malattia T. 38,2-39,7), orine gr. 350 giallo chiare, torbide, acide. Non contengono albumina ma molto indacano. Estratta la urobilina si ha stria larga e nerissima, e fluorescenza con 0,10 cmc. di soluzione alcoolica. La ricerca della urobilina nei giorni seguenti da risultato negativo.

Secondo queste mie poche osservazioni ed altre inedite del prof. Mya, vi è dunque nel corso della scarlattina una urobilinuria di grado assai elevato. Essa suole comparire nell'acme della malattia e la sua intensità e durata sembra potersi mettere in rapporto diretto colla gravità della infezione. Così nell'osservazione 16ª, cioè nel caso più leggiero, si ebbe un sol giorno una discreta quantità di urobilina nelle orine; nell'osservazione 15ª l'urobilinuria durò dalla 6ª alla 8ª giornata di malattia, e nella 19ª che rappresenta il caso più grave da me osservato si trovò una forte urobilinuria anche in 9ª giornata.

Non essendosi presentati altri casi di scarlattina, non ho potuto come pel morbillo studiare l'influenza delle complicanze e successioni morbose sulla urobilinuria.

Difterite e Croup.

Osserv. 18ª. — Barducci Giulia di mesi 27.

Operata il 19 marzo 1892 per croup postmorbilloso (con essudato grigiastro nelle narici), e guarita il 6 aprile 1892.

20 marzo. — T. 37,7-38,5. Orine gialle arancio, torbide senza albumina, con molto indacano. Stria visibile e stretta; fluorescenza con 1,05 cmc.

22 marzo. — Apirettica. Orine gialle, torbide senza albumina con molto indacano. Stria appena accennata; fluorescenza con 3 cmc.

24 marzo. — Apirettica. Orine gialle chiare, limpide; manca albumina, con traccie indacano. Prova dell'urobilina negativa.

Osserv. 19ª. — Gambinossi Annunziata di anni 4.

Operata con tracheotomia il 26 settembre per croup difterico (essudato difterico sulle tonsille) e guarita il 16 ottobre 1892. 26 settembre 1892 (5ª giornata di malattia) T. 37,6-38,6. Orine gialle, torbide, acide, 1029. Contengono il 0,75 °/₀₀ di albumina. Estratta l'urobilina si ha una lieve fluorescenza nella soluzione alcoolica pura e leggerissimo opacamento dello spettro in F.

27 settembre. — T. 37,7-38,2. Orine gialle arancio, limpide, acide 1028. Discrete traccie di albumina. Risultato identico per la urobilina.

29 settembre. — (8ª giornata. Apiressia). Orine gialle, acide 1021, con lievi traccie di albumina. Urobilina mancante.

Osserv. 20ª. — Mirandoli Gino di anni 5 ½.

Ammesso il 27 settembre 1892 per difterite faringea e laringea. Guarito senza operazione il 18 ottobre 1892.

28 settembre. — (3ª giornata T. 38,2-38,6). Orine gialle, limpide, acide 1030. Manca albumina, molto indacano. Fluorescenza appena visibile nella soluzione alcoolica pura, stria mancante.

16 ottobre. — (21ª giornata. Apirettico) Risultato identico.

Osserv. 21ª. — Becattini Marta di anni 4.

Operata il 12 ottobre 1892 per croup difterico (esteso essudato nelle fosse nasali e in gran parte della faringe), guarita il 3 novembre 1892.

13 ottobre. — T. 37,5-38. Orine gialle, leggermente torbide, acide 1009. Traccie di albumina e d'indacano. Stria mancante; fluorescenza appena visibile nella soluzione alcoolica pura.

19 ottobre. — Apirettica. Orine gialle, chiare, limpide acide 1006. Senza albumina, con traccie indacano. Doppia prova della urobilina negativa.

Osserv. 22ª. — Maglioni Mario di anni 3 ½.

Operato per croup difterico il 23 ottobre 1892 (lieve essudato faringeo). Guarito.

23 ottobre. — (4ª giornata T. 37,6). Orine gialle, torbide, acide, 1028 senza albumina con traccie indacano. Fluorescenza appena visibile, stria mancante.

25 ottobre. — (6ª giornata T. 37,6-38). Orine gialle, torbide, acide 1031 con traccie albumina e molto indacano. Manca la fluorescenza e la stria.

26 ottobre e 27 ottobre (apirettico). — Risultato identico al 25 per quel che riguarda la urobilina.

28 ottobre.—(9ª giornata. Apirettico). Orine gialle, torbide, acide, 1017. Manca albumina, molto indacano. Fluorescenza visibile nel tubo di saggio con 1,05 cmc.; stria sottile e stretta.

29 ottobre. — (10ª giornata). Urobilina mancante.

Osserv. 23ª. — Poggi Alfredo di anni 4.

Operato il 12 dicembre 1892 per croup difterico (con essudato faringeo). Guarito il 1° gennaio 1893.

13 e 14 dicembre. — (T. 38,5-39). Mancando la stria nell'orina acidificata, non si estrae l'urobilina; il 15 dicembre si osserva un sottile opacamento in F e si fa l'estrazione.

15 dicembre. — (T. 37,8-38, 5. Bronchite diffusa). Orine gialle arancio, torbide, acide. Manca albumina. Molto indacano. Stria evidente stretta e sottile, fluorescenza con 0,70 cmc.

16 dicembre. — (7ª giornata T. 37,6-38). Orine gialle, torbide. Manca albumina, molto indacano. Stria identica al giorno precedente, fluorescenza con 0,60 cmc. Dal 17 compare albuminuria e più non si vede la stria nell'orina acidificata.

Osserv. 24ª. — Pacinotti Fosca di anni 7.

Operata il 21 dicembre 1892 per croup (difterico?) Guarita.

23 dicembre. — (6ª giornata T. 37,9-38,6). Orine gialle, torbide, acide, 1028. Molto acetone e indacano. Discrete traccie di albumina. Appena visibile la fluorescenza nella soluzione alcoolica pura, stria mancante.

Osserv. 25ª. — Ciapetti Arduino di anni 3 ½.

Operato il 22 dicembre 1892 per croup difterico (essudazione faringea. Sviluppo del bacillo di Löffler associato allo streptococco piogeno nelle culture fatte con pseudomembrana tracheale). Infezione difterica della ferita. Nefrite. Morto il 10 febbraio 1893 per paralisi postdifterica.

23 dicembre. — (4ª giornata T. 37,8-38,7). Orine gialle, limpide, acide 1021. Contengono indacano, acetone e traccie di albumina. Appena visibile la fluorescenza nella soluzione alcoolica pura, stria incerta.

26 dicembre. — (7ª giornata T. 37,3-37,6). Orine gialle arancio, acide, 1023. Contengono acetone, indacano e molta albumina. Visibile stria nell'orina acidificata. Stria larga e nera nella soluzione alcoolica. Fluorescenza con 0,11 cmc.

28 dicembre. — (9ª giornata T. 37,9). Orine scarsissime, contengono acetone e albumina. Stria larga e nera; fluorescenza con 0,20 cmc.

Osserv. 26ª. — Moggi Giulia di anni 3.

Croup difterico discendente (essudato faringeo). Operata il 24 ottobre 1892, morta la sera del 25.

25 ottobre. — (5ª giornata di malattia). Orine gialle arancio, torbide, acide, contengono molta albumina; appena visibile la fluorescenza nella soluzione alcoolica pura, stria incerta.

Osserv. 27ª. – Biagiotti Giuseppe di anni 3.

Croup fibrinoso. Operato il 30 ottobre e guarito.

3 novembre. — (10ª giornata T. 38,8–38,2). Si vede la stria nelle orine acidificate e si estrae la urobilina. Stria nera e larga, fluorescenza con 0,10 cmc.

Osserv. 28ª. — Puccini Guido di anni 3.

Croup fibrinoso (da una cultura con mucco tracheale, si ha sviluppo del solo streptococco). Operato il 16 gennaio, guarito il 30 gennaio 1893.

22 gennaio. — (T. 37,8–39,1. Focolai scarsi di broncopolmonite). Orine gialle torbide, acide, 1025. Contengono molto indacano e discreta quantità di albumina. Stria stretta e sottile; fluorescenza con 0,75 cmc.

Osserv. 29ª. — Capretti Narciso di anni 5.

Croup difterico (sviluppo del bacillo di Löffler associato allo streptococco nelle culture da pseudomembrane).

Operato il 20 gennaio, guarito il dì 8 febbraio 1893.

25 gennaio 1893.—(10ª giornata). Orine arancione, torbide, acide 1022. Manca acetone e indacano) traccia di albumina. Stria sottilissima nella soluzione alcoolica pura, fluorescenza visibile, ma non dosabile.

Osserv. 30ª. — Fei Ida di anni 5.

Croup difterico (con abbondante essudato faringeo, e sviluppo di bacillo del Löffler con streptococco dalle culture). Operata il 25 gennaio, guarita il 23 febbraio 1893. Dopo la tracheotomia broncopolmonite bilaterale.

29 gennaio.—(8ª giornata T. 38–38,5). Orine cariche, acide, 1021. Con traccie di albumina e indacano e molto acetone. Stria nera e larga, fluorescenza con 0,10 cmc.

2 febbraio. — (11ª giornata). Orine rossastre, acide, 1025, con traccie di albumina. Stria nera e larga; fluorescenza con 0,15 cmc.

8 febbraio. — (17ª giornata). Orine gialle, acide, 1022. Senza albumina. Stria nera e stretta, fluorescenza con 0,40 cmc.

Osserv. 31ª. — Della Santa Nella di anni 2 $^1/_2$.

Croup difterico (con dimostrazione del bacillo di Löffler). Infezione difterica della ferita, broncopolmonite. Operata il dì 11 marzo, guarita il 1° aprile 1893.

13 marzo.— (5ª giornata). Orine acide, 1025 con molto indacano, traccie albumina, leggiero opacamento in F e fluorescenza visibile nella soluzione alcoolica pura.

16 marzo. — (8ª giornata). Orine torbide, gialle, acide, 1023. Con molto indacano e discreta traccia albumina. Visibile stria nell'orina acidificata. Nella soluzione alcoolica stria nera e larga, fluorescenza con 0,20 cmc.

22 marzo. — (14ª giornata). Orine torbide, acide, 1021. Molto indacano e senza albumina. Stria nera e larga, fluorescenza con 0,25 cmc.

24 marzo. — (16ª giornata). Orine torbide, acide, 1028. Molto indacano, manca albumina; appena visibile la fluorescenza nella soluzione alcoolica pura.

Osserv. 32ª. — Materassi Assunta di anni 2 $^1/_2$.

Croup difterico e broncopolmonite. Operata il dì 11 aprile, morta il 17 aprile 1893.

16 aprile. — (11ª giornata). Orine gialle arancio, torbide, acide, 1021. Contengono molto indacano e 1 $^0/_{00}$ di albumina. Estratta l'urobilina, si ha una stria stretta ma nera, e fluorescenza con 0,40 cmc.

Osserv. 33ª. — Guidi Nella di anni 4.

Difterite faringea e laringea con pneumonite e nefrite.

15 dicembre 1893. — Orine gialle arancione, acide 1021, ricche di urati con traccie albumina. Stria sottilissima, fluorescenza visibile, ma non dosabile.

16 dicembre 1893. — Orine 135 gr. torbide, acide, 1025, traccie indacano, molto acetone, albumina 9 $^0/_{00}$. Stria nera, stretta, fluorescenza con 0,40 cmc.

Per quanto risulta dunque dalle mie ricerche l'infezione difterica non si accompagna a forte urobilinuria. Se infatti dalle precedenti osservazioni si escludono quelle citate ai numeri 24, 27, 28, nelle quali non si potè dimostrare la natura difterica del Croup, e si tien conto soltanto delle altre tredici, in cui la diagnosi di Croup difterico si fece con grande probabilità per la coesistenza di essudato pseudomembranoso nelle narici o nella faringe, e per la fisonomia clinica della malattia, o si accertò colla dimostrazione del bacillo di Löffler nell'essudato faringeo o tracheale, si trova che in esse, salvo poche eccezioni, sebbene la analisi delle orine sieno state fatte in diversi periodi dell'infezione, manca il reperto di quelle alte dosi di urobilina, che si trovarono invece nel morbillo, nella scarlattina, e più ancora nella polmonite. Le eccezioni a cui accennavo, riguardano le osservazioni 30, 31, 32, 33 e 25. Di queste, le prime quattro si riferiscono a casi di Croup difterico complicato da broncopolmonite e poichè le alte cifre di urobilina corrisposero allo svolgersi dei focolai broncopneumonici, esse piuttostochè

infirmare la regola, confermano invece il fatto, già osservato nel morbillo, dell'influenza notevole esercitata sulla produzione della urobilinuria nelle malattie infettive dal sopraggiungere di complicanze polmonari. Resta soltanto la osservazione 25ª in cui, a dir vero, dalla 7ª alla 9ª giornata si verificò una forte urobilinuria senza che se ne trovasse ragione in una concomitante broncopolmonite; ma questo unico caso, nel quale il decorso ulteriore (nefrite, morte per paralisi postdifterica) dimostrò la grande malignità della difterite, mentre ci impone di tenere riservata la questione per le intossicazioni più gravi, non può infirmare i risultati concordi di tutte le altre osservazioni, in base ai quali mi credo autorizzato a conchiudere che la comune difterite non si accompagna a forte urobilinuria. Del resto il fatto è in perfetta concordanza anche colle ricerche sperimentali, eseguite in questa clinica e citate in altro lavoro, poichè ripetuti esami di sangue praticati in cavie previa inoculazione di cultura pura di bacillo del Löffler, ci hanno persuasi che il virus difterico ha un potere emolitico molto debole.

Polmonite, Pleurite, Empiema.

Osserv. 34ª. — Cosci Rina di anni 6. — Broncopolmonite postmorbillosa.

15 marzo 1892. — (3ª giornata T. 37,8–40). Orine gialle arancio, torbide, acide, 1009. Senza albumina, nè indacano. Urobilina in forte dose, per la stria larga e nerissima, e la fluorescenza con 0,16 cmc.

16 marzo 1892. — (4ª giornata T. 38–39,9). Orine identiche alle precedenti (peso specifico 1015). Stria urobilinica larga e nerissima, fluorescenza con 0,15 cmc.

Osserv. 35ª. — Veneziani Olga di anni 4 $^1/_2$. — Rachitismo e broncopolmonite.

8 aprile 1892. — (T. 38–38,6). Orine gialle scure, limpide, senza albumina con acetone e indacano. La stria è visibile anche nell'orina acidificata, evidentissima nella soluzione alcoolica; fluorescenze con 0,15 cmc.

Osserv. 36ª. — Pisacchi Dante di anni 3 $^1/_2$. — Broncopolmonite pseudolobare.

13 dicembre 1892. — (2ª giornata T. 38–40). Orine gr. 500, gialle, limpide acide 1021. Manca albumina e indacano. Manca urobilina.

15 dicembre 1892. — (4ª giornata T. 39-39,5). Orine gialle arancio, torbide, acide 1028, senza albumina, molto indacano. Traccie di urobilina

rilevabili da un leggiero opacamento in *F*, e da una debole fluorescenza della soluzione alcoolica.

16 dicembre 1892. — (5ª giornata T. 37–38). Orine simili alle precedenti. È però visibile la stria nell'orina acidificata. Nell'estratto alcoolico stria larga e nera, fluorescenza con 0,30 cmc.

19 dicembre 1892. — (8ª giornata T. 37–37,4). Orine gialle arancio, torbide, acide 1032, manca albumina. Stria urobilinica evidentissima nella soluzione alcoolica; fluorescenza con 0,40 cmc.

20 dicembre 1892. — Persiste apiressia e s'inizia la risoluzione della polmonite. Urobilina non più dimostrabile nelle orine.

Osserv. 37ª.— Ferroni Raffaello di anni 8.— Pneumonite crupale destra.

27 dicembre 1892. — (7ª giornata. Crisi. T. 39–37,4). Orine gr. 350, giallo scure, torbide, acide, 1014. Senza albumina. Per la prima volta dall'inizio della malattia si vede la stria colla semplice acidificazione. Estratta la urobilina si ha una stria larga, nerissima; fluorescenza con 0,15 cmc.

Osserv. 38ª. — Pampaloni Nella di anni 4. — Polmonite crupale del lobo superiore di destra.

14 aprile 1893. — (11ª giornata T. 37,6–38,6). Orine gr. 100 (in gran parte perdute), gialle torbide, ricche di urati e d'indacano. Senza albumina. Stria dell'urobilina, estratta col solito metodo, larga e nerissima; fluorescenza con 0,10 cmc.

Osserv. 39ª. — Marinelli Giulio di anni 6. — Polmonite crupale nell'apice destro.

23 maggio 1893. — (8ª giornata T. 39-40). Orine gr. 135 gialle arancio, torbide, acide 1025, senza albumina con molto indicano. Stria urobilinica stretta e nera; fluorescenza con 0,80 cmc.

Osserv. 40ª. — Soldaini Tommaso di anni 6. — Polmonite crupale sinistra.

30 maggio 1893.— (5ª giornata T. 39.4–40,1). Orine gr. 300, giallo scure acide, 1023, senza albumina. Stria urobilinica larga e nerissima; fluorescenza con 0,05 cmc.

Osserv. 41ª. — Lasagni Annunziata di anni 5. — Polmonite crupale destra.

3 febbraio 1893.— (2ª giornata T. 39,2–40,4). Orine gr. 420 gialle scure acide 1021, contengono discrete traccie d'albumine e molto indacano. Stria urobilinica larga e nera; fluorescenza con 0,20 cmc.

5 febbraio 1893. — (4ª giornata T. 38,5–40,7). Orine gr. 160 gialle, acide 1027, traccie di albumina, molto indacano. Stria idem, fluorescenza con 0,30 cmc.

8 febbraio 1893. —(7ª giornata. Crisi. T. 38,5–37,5). Orine gr. 275 giallo scure, acide 1020, manca albumina, traccie di indacano. Stria urobilinica larga e nera, fluorescenza con 0,20 cmc.

9 febbraio 1893. — (8ª giornata. Apiressia). Orine gr. 220 giallo chiare, limpide, acide 1007. Manca urobilina.

Osserv. 42ª. — Bacci Giuseppe, di anni 6. — Polmonite crupale destra.

15 marzo 1893. — (7ª giornata T. 39-40). Orine gr. 700, acide 1021. Manca albumina, molto acetone, traccie d'indacano. Estratta l'urobilina si ha stria sottilissima e fluorescenza appena visibile.

16 marzo 1893. — (8ª giornata T. 39-40,2). Orine gr. 150, acide 1027, resultato identico al giorno precedente per quel che riguarda la urobilina.

18 marzo 1893.— (10ª giornata. Crisi. T. 39-37,4). Orine gr. 320, giallo scure, acide 1015, manca albumina, molto indacano. Nella soluzione alcoolica, stria larga nerissima; fluorescenza con 0,05 cmc.

19 marzo 1893. — (11ª giornata. Apiressia). Orine gr. 300, acide 1015, senza albumina, con molto indacano. Stria identica al giorno 18 marzo; fluorescenza con 0,10 cmc.

L'urobilina manca nei giorni successivi.

Osserv. 43ª. — Aliani Enrico, di mesi 21. — Broncopolmonite pseudolobare.

9 marzo 1893. — (12ª giornata, la 1ª di apiressia. T. 37,2-37,8). Orine acide 1028, manca albumina e acetone, molto indacano, stria stretta nerissima; fluorescenza con 0,25 cmc.

Osserv. 44ª. — Vecchioni Ferdinando, di mesi 11. — Broncopolmonite.

3 aprile 1893. — (Apiressia da un giorno. T. 37,4-37,5). Orine prima chiarissime, presentano per la prima volta colore giallo scuro, e visibile la stria colla semplice acidificazione. Estratta l' urobilina si ha stria stretta, nerissima; fluorescenza con 0,20 cmc.

Osserv. 45ª. — Panconesi Giorgio, di anni 9. — Pleurite sierofibrinosa sinistra.

28 ottobre 1892. — (12ª giornata T. 38-38,6). Orine gialle, limpide, acide 1016. Senza albumina, con traccie d'indacano; stria urobilinica nera, stretta; fluorescenza con 0,40 cmc.

Osserv. 46ª. — Paci Armando, di anni 3. — Empiema destro.

L'origine della malattia risale a 2 mesi prima; dalle culture del pus si ha esito negativo.

9 novembre 1892. — (Prima della pleurotomia T. 38-38,3). Orine giallo limpide, acide 1012, senza albumina. Stria larga e nera; fluorescenza con 0,20 cmc.

7 dicembre 1892. — (Dopo la pleurotomia, e un breve periodo di apiressia, essendo ritornata la febbre, si trova posteriormente un'altra sacca purulenta, che viene incisa il 6 dicembre. T. 38-39,8). Orine gialle arancio, torbide, acide 1025, senza albumina; stria larga e nerissima; fluorescenza con 0.15 cmc.

Osserv. 47ª. — Bernabei Enrico, di anni 7. — Empiema metapneumonico sinistro.

L'inizio della malattia risale a 20 giorni prima; le culture fatte col pus danno lo sviluppo del diplococco lanceolato di Fränkel.

21 febbraio 1893. – (Prima della operazione T. 37,8-38,6). Orine gr. 300 gialle arancio torbide, acide 1027, manca albumina, molto indacano. Stria larga, nerissima, fluorescenza con 0,10 cmc.

23 febbraio 1893. — (Dopo la pleurotomia T. 37,3-38,2). Orine gr. 300 gialle rossastre, torbide, acide 1025, manca albumina, molto indacano, stria larga, nerissima, fluorescenza con 0,15 cmc.

Nei giorni successivi non più dimostrabile la urobilina.

Osserv. 48ª. — Anderlini Dante, di anni 5. — Polmonite ed empiema sinistro.

Il dì 11 marzo 1893. — (11ª giornata di malattia con puntura esploratrice si estrae pus, da cui si sviluppano culture pure di diplococco lanceolato).

13 maggio 1893. — (13ª giornata T. 38,3-39). Orine giallo arancio, torbide, ricche di urati, acide 1027. Manca albumina. Discreta quantità d'indacano. La stria, visibile anche colla semplice acidificazione, è larga, nerissima nello estratto alcoolico; fluorescenza con 0,05 cmc.

Osserv. 49ª. — Papi Armida, di anni 7. — Piotorace destro.

L'inizio della malattia risale a 3 mesi, sembra sia cominciata con polmonite. Il pus estratto con siringa del Pravatz e innestato in brodo e in agar, da luogo a sviluppo di colonie pure di streptococco piogeno.

7 febbraio 1893. — (Prima della operazione T. 37,2-37,7). Orine gr. 225 gialle arancio torbide, acide 1021. Manca albumina, acetone e indacano. Doppia prova della urobilina con esito negativo.

10 febbriaio 1893. — (2 giorni dopo l'operazione T. 37,5-38,7). Orine gr. 500 gialle arancio, torbide, acide 1014; molto indacano; manca albumina e manca urobilina.

13 febbraio 1893. — (T. 37,1-40,1). Orine raccolte gr. 110. Acide 1021. Molto indacano. Mancano albumina e urobilina.

16 febbraio 1893. — (T. 37-39,3). Orine raccolte gr. 155 gialle, torbide, acide 1025. Manca albumina. Molto indacano. Estratta l'urobilina come nei giorni precedenti, si ha una debolissima fluorescenza nella soluzione alcoolica pura, ma non è visibile la stria caratteristica in F.

Osserv. 50ª. — Mariani Ugo, di anni 6.

Empiema metapneumonico sinistro (da diplococco lanceolato ottenuto colla cultura del pus).

28 novembre 1893. — (T. 38,7-40). Orine acide 1018, con molto indacano; senza albumina e senza acetone. Stria nera, non molto larga in F; fluorescenza con 0,40 cmc.

Osserv. 51ª. — Scatarzi Alfredo, di anni 3. — Broncopolmonite.

8 dicembre 1893. — Orine gr. 125, acide 1021, ricche di urati. Stria urobilinica nera e larga, fluorescenza con 0,20 cmc.

Osserv. 52ª. — Masi Luisa, di anni 11.

Da lungo tempo degente in Clinica per sclerosi cerebrale diffusa. Ai primi di gennaio 1894 è colpita da influenza con successiva broncopolmo-

nite. Il 5 gennaio nell' acme della malattia si raccolgono gr. 150 di orine, giallo aranciate, torbide, acide 1021 con traccie di albumina. Stria evidentissima, fluorescenza con 0,25 cm. c. Si noti che più volte le orine di questa bambina erano prima state esaminate per termine di confronto e mai si era trovata traccia di urobilina.

I resultati da me ottenuti non solo confermano l' opinione già in precedenza espressa da altri autori e specialmente dal Gublèr, dal Viglezio e dal Grimm sull' esistenza di una forte urobilinuria nel corso della polmonite, ma permettono altresì di stabilire alcune modalità del fenomeno, le quali non mi sembrano prive d' importanza.

Dall' esame dei casi sopradescritti risulta infatti:

1° Che la urobilinuria non solo è costante, ma suole raggiungere, almeno nell' età infantile, proporzioni così notevoli, da stare a pari con quelle raggiunte dalla malaria per gli adulti, e certo da superare quelle delle altre malattie infettive acute, che io ho studiato nell' infanzia;

2° Che la urobilinuria si osserva non solo nella polmonite crupale, ma anche nella broncopolmonite primitiva (osservazioni 35, 36, 43, 44 e 51), e secondaria ad altre malattie infettive (osservazioni 34, 52 ed altre già citate nel morbillo e nella difterite);

3° Che nella polmonite crupale e nella broncopolmonite pseudolobare l' urobilinuria non manca mai sul finire del periodo acuto, cioè durante, prima o dopo la crisi (osservazioni 37, 38, 39, 41, 42), ma è frequente il fatto di vederla comparire anche anteriormente, in 5ª, 4ª e 3ª giornata (osservazioni 34, 36, 40), e talvolta fin dall' inizio della malattia (osservazione 41);

4° Che una discreta urobilinuria si può osservare anche nella pleurite sierofibrinosa (osservazione 45), ma che essa raggiunge certo gradi elevati nell' empiema metapneumonico recente (osservazioni 47, 48 e 50).

Del resto la intensa urobilinuria della polmonite e dell' empiema ha una facile spiegazione nel fatto, che appunto in tali malattie trovansi riunite le due condizioni patogenetiche più note della urobilinuria stessa, la azione emolitica

dell'agente pneumonitogeno e la stasi epatica che consegue all'ostacolato circolo polmonare.

Febbre tifoidea

Osserv. 53ª. — Calderari Ruggero, di anni 4. — Convalescente di tifo.

25 ottobre 1892. — (T. massima 37,5). Orine gialle, limpide, senza albumina, con molto indacano. Stria stretta e nera, fluorescenza con 0,60 cmc.

Osserv. 54ª. — Ricci Nella, di anni 3 ½. — Febbre tifoidea lieve.

15 dicembre 1892. — (7ª giornata di malattia T. 39,2–40,6). Orine gialle, torbide per urati, acide 1028 con traccie di albumina e di indacano. Sottile velamento in F, fluorescenza evidente colla soluzione alcoolica pura, ma non dosabile col tubo di saggio.

22 dicembre 1892. — (14ª giornata T. 37,6–38,3). Orine giallo scure acide, 1023, senza albumina nè indacano. Stria larga e nera, fluorescenza con 0,20 cmc.

25 dicembre 1892. — (17ª giornata. Apiressia da 2 giorni). Orine gialle torbide, acide, 1018 senza albumina. Stria stretta e nera, fluorescenza con 0,40 cmc.

27 dicembre 1892. — Esame delle orine negativo per rapporto alla urobilina.

Osserv. 55ª. — Maneschi Emma, di anni 9. — Febbre tifoidea a decorso regolare ed esito in guarigione.

23 ottobre 1893. — (9ª giornata di malattia T. 39–40,2). Nessuna evacuazione. Orine 300 gr. gialle arancio, acide 1030, contengono acetone, traccie di albumina e molto indacano. Leggiero velamento in *F*; fluorescenza poco evidente anche nella soluzione alcoolica pura.

24 ottobre 1893. — (10ª giornata T. 38,5-39,6). Nessuna evacuazione. Orine 200 gr. gialle, acide 1027. Contengono sempre indacano e acetone e traccie di albumina. Sottile velamento in F, fluorescenza appena visibile.

25 ottobre 1893. — (11ª giornata T. 39,5-40). Persiste la stitichezza. Orine 150 gr. gialle, acide 1027, contengono molto indacano e traccie di acetone e di albumina. Sottile velamento in F. Stria stretta e sottile; fluorescenza con 0,80 cmc.

Osserv. 56ª. — Avegni Luisa, di anni 9. — Tifo non complicato con esito in guarigione.

24 ottobre 1893. — (6ª giornata T. 39,5–40,5. Nessuna evacuazione). Orine 300 gr. di colore arancione, limpide, acide 1023. Molto acetone traccie indacano e albumina. Stria molto sottile in F; fluorescenza visibile nella soluzione alcoolica pura, ma non dosabile.

25 ottobre 1893. — (8ª giornata T. 39,4–40,3. Persiste la chiusura dell'alvo). Orine 620 gr. acide 1014, con traccie di albumina, acetone e indacano. Stria sottile, ma distinta; fluorescenza con 1,20 cmc.

Osserv. 57ª. – Mazzanti Adolfo, di anni 6. — Tifo grave con recidiva, complicato da nefrite, ma con esito in guarigione.

7 dicembre 1893. — (13ª giornata T. 39–39,4. Quattro evacuazioni diarroiche nelle 24 ore). Orine 120 gr. (in gran parte perdute con le feccie). Gialle arancione, acide 1021. Contengono acetone, indacano e il 9 °/₀₀ di albumina. Stria sottilissima in *F*, fluorescenza visibile ma non dosabile. Estratti i pigmenti dalle feccie con alcool acidificato si ha una soluzione verde sporca, in cui all'esame spettroscopico si nota un oscuramento diffuso dal verde sino a tutto il violetto; trattata con acido nitroso nitrico si ottiene lo spettro della colecianina, diluita con alcool si ottiene la stria caratteristica della urobilina.

15 dicembre 1893. — (21ª giornata T. 38–39,2. Tre evacuazioni diarroiche, che danno lo stesso risultato rispetto alle sostanze coloranti biliari). Orine gr. 95 (in massima parte perdute nelle feccie), molto torbide, giallo scure, acide, 1018. Contengono indacano e l'1 °/₀₀ di albumina. Il loro deposito è costituito da globuli bianchi, da cellule dell'epitelio renale più o meno alterato, e da urato di ammonio molto abbondante. Estratta l'urobilina si ha una stria stretta ma nera e fluorescenza con 0,50 cmc.

Osserv. 58ª. — Bonamici Livia, di anni 5. — Ileotifo con esito letale per peritonite da perforazione, avvenuto il 13 dicembre 1893.

9 dicembre 1893. — (19ª giornata T. 38–39. Forte meteorismo, 6 evacuazioni liquide). Orine 108 gr. (in parte perdute colle feccie) acide, 1013, con leggero velamento di albumina e traccie discrete di indacano. Stria assai larga e nera, fluorescenza con 0,30 cmc.

12 dicembre 1893. — (22ª giornata T. 38-39.2). Meteorismo ancora aumentato, 3 evacuazioni liquide, sintomi caratteristici dell'avvenuta perforazione.

Orine 85 gr. (in gran parte perdute nel letto e colle feccie). Acide 1009 con molto indacano e traccie di albumina. Stria larga e nera, fluorescenza con 0,06 cmc.

Poche considerazioni sulla febbre tifoidea perchè su questo argomento avrò occasione di insistere nel discutere le varie teorie sulla genesi della urobilinuria. Anche nel tifo come nelle altre malattie infettive e specialmente nell'acme, compare nelle orine una quantità di urobilina più che altro proporzionale alla virulenza e intensità dell'infezione, certo non in rapporto colle condizioni di maggiore o minore assorbimento della stercobilina. Lo dimostrano chiaramente le osservazioni 57 e 58 in cui il tifo decorse gravissimo e l'urobilinuria, quantunque coesistesse profusa diarrea, fu molto intensa in con-

fronto agli altri 4 casi, nei quali si verificò invece una stitichezza assai ostinata che si dovette combattere col calomelanos.

Tubercolosi

Osserv. 59ª. — Rossi Margherita, di anni 8.

Caseificazione delle ghiandole peribronchiali e tubercolosi miliare acuta. Broncopolmonite ed enterocolite postmorbillose. Morta il 29 gennaio 1892.

23 gennaio 1892. — (T. 38–38,6). Orine gialle, acide 1021 senza albumina, con traccie indacano. Stria urobilinica stretta e sottile; fluorescenza con 2,26 cmc.

25 gennaio 1892. — (T. 38,4–39,2). Orine simili. Stria urobilinica stretta, ma nerissima, fluorescenza con 1 cmc.

27 gennaio 1892. — (T. 37,6–39). Orine id. Stria stretta e sottile; fluorescenza con 2 cmc.

Osserv. 60ª. — Veneziani Ofelia, di anni 5 $^1/_2$.

Caseificazione delle ghiandole peribronchiali e meningite tubercolari. Morta il 2 maggio 1892.

27 aprile 1892. — Orine giallo-scure, acide 1029, senza albumina, con traccie indacano. Stria urobilinica larga e nera, fluorescenza con 0,25 cmc.

Osserv. 61ª. — Marinelli Giuseppe, di anni 9.

Poliorromenite tubercolare.

18 ottobre 1892. — Orine gialle, torbide acide 1014, senza albumina, con traccie indacano. Negativa la doppia prova dell' urobilina.

Osserv. 62ª. — Raffaelli Giuseppe, di anni 4.

Artrite tubercolare del gomito e del ginocchio sinistro. Tubercolosi polmonare incipiente.

19 ottobre 1892. — Orine gialle, chiare, limpide, senza albumina nè iodio, con traccie indacano. Stria stretta e sottile, fluorescenza con 1,80 cmc.

Osserv. 63ª. — Palmestri Nella, di anni 3.

Tubercolosi dell' alluce sinistro.

21 ottobre 1892. — Orine gialle, acide 1021, senza albumina con traccie indacano. Negativa la doppia prova dell' urobilina.

Osserv. 64ª. — Turchini Antonio, di anni 7.

Polmonite e peritonite tubercolari.

12 dicembre 1892. — Orine gialle-marrone, torbide, acide, 1022, senza albumina, con molto indacano. Stria larga e nera, fluorescenza con 0,18 cmc.

Osserv. 65ª. — Marradi Ubaldo, di anni 3.

Caseificazione delle ghiandole peribronchiali. Enteroperitonite tubercolare. Morto il 10 marzo 1892.

5 febbraio 1892. — Orine gr. 400 limpide, acide 1028 senza albumina, con molto indacano. Stria stretta e nera, fluorescenza con 1,30 cmc.

7 febbraio 1892. — Orine gr. 300, gialle, acide 1024, senza albumina, con molto indacano. Stria stretta e sottile, fluorescenza con 2 cmc.

8 febbraio 1892. — Orine gialle, acide, 1026 senza albumina, con discreta quantità d'indacano. Stria stretta e sottile, fluorescenza con 3 cmc.

Osserv. 66ª. — Faccini Giuditta, di anni 4.

Tubercolosi polmonare.

9 marzo 1892. — Orine giallo-rossastre, torbide, acide, 1021, manca albumina, traccie indacano. Stria stretta e nera, fluorescenza con 1,5 cmc.

Osserv. 67ª. — Spagnoli Domenica, di anni 2.

Tubercolosi intestinale e mesenterica.

25 aprile 1892. — Orine gialle, acide 1019. Manca albumina, traccie discrete indacano. Stria larga e nera, fluorescenza con 0,30 cmc.

Osserv. 68ª. — Mori Annita, di anni 2.

Caseificazione delle ghiandole peribronchiali e tubercolari generalizzata (polmoni, fegato, reni, milza). Nefrite parenchimatosa acuta (grosso rene bianco). Morta il 2 febbraio 1893.

31 gennaio 1893. — (T. 39-39,7). Orine chiare, acide 1018, con discreta quantità di albumina, senza indacano. Stria stretta, nera, fluorescenza con 0,60 cmc.

1° febbraio 1893. — Orine chiare, acide, 1016 con molta albumina. Leggiero opacamento in F, fluorescenza visibile solo nella soluzione alcoolica pura.

Osserv. 69ª. — Gelli Giuseppe, di anni 3.

Tubercolo del cervelletto. Meningite tubercolare, e tubercolosi miliare. Morto il 24 marzo 1893.

20 marzo 1893. — Orine gr. 150 (in parte perdute) gialle oro, limpide, acide 1021. Manca albumina, traccie indacano. Stria larga e nera, fluorescenza con 0,25 cmc.

23 marzo 1893. — Orine gr. 300 gialle-arancio acide 1021. Stria larga e nera, fluorescenza con 0,25 cmc. Traccie di albumina e indacano.

Osserv. 70ª. — Bianchini Giuseppe, di anni 7.

Caseificazione delle ghiandole peribronchiali e tubercolosi polmonare. Pneumonite fibrinosa doppia e nefrite parenchimatosa acuta. Morto il 28 marzo 1893.

27 marzo 1893. — Orine gr. 220, gialle arancio, acide 1025 con traccie di albumina e indacano. Stria nera e larga, fluorescenza con 0,15 cmc.

In un tema vasto come quello della tubercolosi nelle sue svariate manifestazioni e localizzazioni, 12 osservazioni sono certo insufficienti per analizzare un fenomeno così complesso come quello della urobilinuria, per cui mi limiterò soltanto a notare che mentre le forme di *tubercolosi localizzata* non si accompagnano a gradi notevoli di urobilinuria, e lo stesso sembra

avvenire anche nella *caseosi diffusa* più o meno generalizzata (osserv. 65-68) la *tubercolosi miliare acuta, e la meningite tubercolare* occupano il primo posto nella produzione della urobilinuria (osserv. 60, 64, 69). Per ragioni identiche io non mi dilungherò ad analizzare particolarmente i 2 casi che seguono, bastandomi di far notare la perfetta loro corrispondenza con quanto fu osservato nel *reumatismo articolare acuto*, e nella *meningite purulenta* degli adulti.

Osserv. 71ª. — Baldecchi Pasquale, di anni 9.

Reumatismo articolare acuto, Endocardite. Morto il 3 aprile 1893.

28 marzo 1893. — Orine raccolte gr. 140 acide, gialle oro, 1028 con traccie di albumina e indacano. Stria stretta e sottile, fluorescenza con 0,60 cmc.

29 marzo 1893. — Orine raccolte gr. 120 gialle-arancio, acide 1027, senza albumina, con traccie indacano. Stria stretta e sottile, fluorescenza con 0,90 cmc.

31 marzo 1893. — Orine raccolte gr. 370 gialle arancio, acide 1027, senza albumina. Stria larga, nerissima, fluorescenza con 0,06 cmc.

Osserv. 72ª. — Scodellini Maddalena, di anni 13.

Meningite purulenta da otite media. Morta il 20 ottobre 1892.

19 ottobre 1892. — (T. 39-41). Orine raccolte colla siringa gr. 540, giallo-marrone, acide 1024 con molta albumina. Stria larga, nerissima, fluorescenza con 0,08 cmc.

II. — MALATTIE EPATICHE DIVERSE

Osserv. 73ª. — Basili Bianca, di anni 4.

La bambina era degente in Clinica sino dal 19 febbraio 1892 per bronchite ed enterite; le orine più volte esaminate non avevano presentato nulla di anormale ed acidificate e osservate allo spettroscopio, nessuna stria in F. Il dì 8 marzo la temperatura già quotidianamente febbrile, presenta un rialzo maggiore dell'ordinario, la bambina è molto inquieta, rifiuta il cibo, ha più volte vomito. Questo stato di cose si prolunga fino al 12, e in tal giorno alla visita del mattino si avverte per la prima volta colorito itterico delle sclerotiche. All'esame obiettivo oltre i soliti sintomi di bronchite diffusa, si nota un dolore piuttosto vivo alla palpazione della regione ipocondriaca destra; il margine inferiore del fegato è impalpabile; l'area epatica sulla parasternale destra arriva dalla quinta costa fino alla distanza media fra apofisi xifoide e cicatrice ombelicale,

misurando in lunghezza centim. 7 $^1/_2$. Le *fecce* sono liquide, fetide, grigiastre, contengono una quantità mediocre di stercobilina, molti cristalli di acidi grassi e qualche uovo di ascaridi. Le *orine*, giallo-verdastri, acide, limpide, con un peso specifico di 1027, contengono nucleoalbumina e tracce di pigmento biliare. Acidificate, mostrano allo spettroscopio visibile nettamente la stria in F. Saturate con solfato di ammonio ed estratta l'urobilina, la stria nella soluzione alcoolica è molto evidente, la fluorescenza nel tubo di saggio si ottiene con 1,20 cmc.

Dal 13 al 21 marzo l'itterizia si accentua e compare spiccatamente anche sulla pelle, il fegato ingrossa, e dalla quarta costa arriva fino alla ombelicale trasversa, misurando sulla parasternale destra $^c/_m$ 13 $^1/_2$, le fecce diventano acoliche; in questo periodo di tempo le orine, esaminate ogni giorno, colla reazione del Gmelin mostrano di contenere in grande abbondanza bilirubina, all'esame spettroscopico non si vede stria urobilinica, ma assorbimento diffuso dal verde al bleu.

Il 21 marzo la reazione di Gmelin essendo meno evidente e ricomparendo una stria sottilissima in F, si estrae di nuovo l'urobilina, e si ottiene una fluorescenza evidente nel tubo di saggio con 3 cmc. di soluzione alcoolica, stria sottile ma evidente.

Dal 21 al 25 scomparsa completa dell'itterizia, le fecce tornano a farsi ben colorate, il fegato si riduce ai confini normali. Il 25 marzo le orine presentano un colore giallo marrone, e assenza completa di pigmento biliare; nella soluzione urobilinica, ottenuta col solito metodo, si vede una stria in F, larga e nera e la fluorescenza si ottiene con $^9/_{10}$ di cmc. Il giorno dopo, e da allora in poi le orine riacquistano il colorito giallo chiaro che avevano prima della comparsa della itterizia, e anche acidificate non mostrano traccie di stria spettroscopica.

Osserv. 74ª. — Beni Renato, di anni 3 (clientela privata).

Il 19 novembre 1892 son chiamato a visitare questo bambino, che da 3 giorni ha febbre, inappetenza, frequente vomito e si è fatto giallo in faccia. All'esame obiettivo noto itterizia piuttosto intensa, visibile anche sulla muccosa, fegato palpabile, dolente, il cui margine inferiore arriva fino a un centimetro sopra l'ombelicale trasversa, temperatura ascellare 38,2. Le *fecce* sono semiliquide grigiastre. Le *orine* sono gialle con evidente riflesso verdastro nella schiuma; l'analisi loro dà i seguenti resultati: Quantità 280 gr. acida, 1025 ricche di urati senza albumina. Reazione del Gmelin positiva. Nella soluzione alcoolica di urobilina, estratta con solfato d'ammonio, si vede allo spettroscopio un assorbimento diffuso dal verde al bleu; fluorescenza debole.

20 novembre 1892. — Orine gr. 500, caratteri fisici e chimici simili alle precedenti. Reazione del Gmelin positiva. Risultati identici nella soluzione alcoolica urobilinica.

21 novembre 1892. — Orine gr. 200 (in gran parte perdute colle feccie). Gialle, limpide, acide, con peso specifico di 1021. Reazione del Gmelin

negativa. Stria nera, larga, evidentissima in F colla soluzione alcoolica, di cui bastano $^{32}/_{100}$ di cmc. per avere fluorescenza nel tubo di saggio.

28 novembre 1892. — Orine gr. 540. Gialle, limpide, acide, densità 1015. Reazione di Gmelin negativa. Stria urobilinica più sottile della precedente, ma distintamente visibile; fluorescenza con 1 $^1/_2$ cmc.

25 novembre 1892. — Itterizia completamente scomparsa. Orine gr. 600, limpide, giallo-chiare. Assenti il pigmento biliare e la urobilina.

Osserv. 75ª. — Madiai Francesca di anni 11.

Endocardite subacuta con grave stasi epatica. (Fegato noce moscata).

Riassumerò in poche parole la storia di questo caso che mi sembra molto interessante. La bambina fu ammessa in Clinica il 14 gennaio 1892 con sintomi di endocardite subacuta della mitrale e di catarro bronchiale e nel primo mese la lesione cardiaca si mostrò assai ben compensata non essendovi nè edemi, nè albuminuria, nè aumento dell'area epatica. La ricerca della urobilina fatta nei giorni 31 gennaio, 1 febbraio, 3 febbraio 1892 diede sempre risultato negativo.

Il 16 febbraio comparvero i primi segni d'insufficienza cardiaca (edemi degli arti inferiori, albuminuria) e il 23 detto mese con brivido di freddo, dolore puntorio e brusco rialzo della temperatura s'iniziò un focolaio pneumonico nel loto superiore del polmone sinistro. La pneumonite ebbe decorso abortivo e il 26 febbraio, avvenuta la crisi, si fece di nuovo la ricerca della urobilina coi seguenti resultati:

26 febbraio 1892. — Orine gr. 400 (in parte perdute) torbide per urati giallo-arance, acide 1020, con tracce di albumina e indacano. Stria larga, nerissima, fluorescenza con 0,05 cmc.

27 febbraio. — Orine gr. 800, limpide, giallo-arancio, acide 1028, senza albumina e indacano. Stria larga, nerissima, fluorescenza con 0,08 cmc.

Intanto il fegato si era fatto dolente alla pressione e si era notevolmente ingrossato (area di ottusità lungo l'emiclaveare dalla 5ª costa fino a 3 cent. sotto l'ombelicale trasversa con un diametro verticale di 17 cent.). La tumefazione del viscere non si ridusse successivamente, e anzi a indicare ancor meglio la grande stasi epatica comparve un anite di grado notevole, che durò fino a tutto il maggio. L'esame diretto delle orine mostrò sempre la stria urobilinica in *F*, e il dì 8 aprile, fatta l'estrazione dell'urobilina, si ebbe il seguente resultato:

Orine gr. 340 (in parte perdute), giallo-rossastre, acide 1021, con tracce di albumina. Stria larga, nerissima, fluorescenza con 0,10 cmc.

Nel giugno 1892 si riassorbì il liquido ascitico, scomparvero gli edemi degli arti inferiori, e per volere della famiglia la bambina ritornava alla propria casa per essere poi riammessa in Clinica nel gennaio 1893.

In quest'epoca all'esame obiettivo si notarono un enorme ipertrofia del cuore con prevalenza della sezione destra (il diametro trasversale della ottusità cardiaca misurava cent. 21 $^1/_2$), mancanza di edemi e di versamenti nella cavità sierosa, aumento discreto del fegato. (L'area di ottusità epa-

tica si estendeva dalla 6ª costa fino alla ombelicale trasversa lungo l'emiclaveare, con un diametro verticale di 14 cent., il limite sinistro sorpassava di 2 cent. la parasternale sinistra; il fegato era palpabile e aumentato di resistenza).

Le orine, esaminate il 16 gennaio 1893 erano in quantità di 800 gr. nelle 24 ore, giallo-arancio, limpide, acide 1028 senza albumina; stria larga, nerissima, fluorescenza con 0,07 cmc.

La bambina rimase in osservazione allo Spedale per un mese circa. Essendo il vizio mitralico ben compensato dalla straordinaria ipertrofia del miocardio non manifestò disturbo di sorta, che accennasse a insufficenza cardiaca. Però il fegato non si ridusse ulteriormente di volume, rimanendo l'area nei limiti sopraindicati. Le orine, giornalmente esaminate, furono sempre emesse in discreta quantità (600 gr. a 1 litro nelle 24 ore) con caratteri fisici e chimici, simili a quelli del 16 gennaio, senza albumina; con la semplice acidificazione presentarono sempre la stria urobilinica.

Osserv. 76ª. — Tarchi Angelino di anni 8.

Infiltrazione tubercolare dell'apice sinistro e pleurite essudatica dello stesso lato. *Epatite interstiziale.* Morto il 9 aprile 1893 per tubercolosi caseosa generalizzata.

Durante la sua lunga degenza in Clinica (dall'ottobre 1892 all'aprile 1893) il bambino oltre ai segni di escavazione dell'apice sinistro, presentò i sintomi di versamento piuttosto abbondante nella cavità pleurica dello stesso lato, per cui fu dapprima sottoposto alla resezione parziale di una costa e alla pleurotomia. Persistendo una fistola toracica, gli fu poi praticata la toracoplastica, ma in seguito a tale atto operativo le sue condizioni peggiorarono rapidamente, si formò un pio-pneumotorace per rottura di una ectasia bronchiale nella cavità pleurica, e in breve avvenne la morte per generalizzazione della tubercolosi. L'esame del fegato praticato in vita non aveva mai offerto niente di particolare, il viscere era impalpabile, con resistenza non aumentata, l'area di ottusità non oltrepassava i limiti fisiologici (si estendeva lungo l'emiclaveare dalla sesta costa fino al punto medio della linea xifoombelicale). Alla autopsia il fegato si mostrò più duro del normale, stridente al taglio, e l'esame istologico dimostrò l'esistenza di una epatite interstiziale associata a degenerazione grassa. L'esame delle orine, sempre abbondanti e molto colorite, diede i seguenti resultati:

13 ottobre 1892. — (T. 39-39,8). Orine rossastre, acide, 1018, senza albumina. Stria larga e nerissima; fluorescenza con 0,12 cmc.

16 ottobre 1892. — (T. 38-38,7). Orine limpide, rossastre, acide, 1020, senza albumina. Stria larga nerissima, fluorescenza con 0,20 cmc.

2 novembre 1892. — (T. 38-39). Orine limpide, gialle marrone, acide, 1023, senza albumina. Stria larga nerissima, fluorescenza con 0,08 cmc.

7 novembre 1892. — (T. 38-38,5). Orine limpide, gialle arancio, acide, 1015, senza albumina. Stria visibilissima, fluorescenza con 0,10 cmc.

25 novembre 1892. — Orine torbide, rossastre, acide 1023, senza albumina, nè indacano. Stria visibilissima, fluorescenza con 0,12 cmc.

8 dicembre 1892. — Orine limpide, giallo-chiare, acide, 1021 senza albumina, con tracce di indacano. Stria stretta e nera, fluorescenza con 0,90 cmc.

20 dicembre 1892. — (T. 38-38,6). Orine limpide, gialle arancio, acide 1028, senza albumina, nè indacano. Stria larga, nera, fluorescenza con 0,14 cmc.

22 marzo 1893. — Orine 700 gr., acide 1021, rossastre, senza albumina nè indacano. Stria stretta nera, fluorescenza con 0,50 cmc.

3 aprile 1893. — Orine 480 gr. (in gran parte perdute) rossastre, torbide, acide 1021. Senza albumina con tracce indacano, stria larga e nera, fluorescenza con 0,25 cmc.

Osserv. 77ª. — Geri Gina, di anni 8.

Degenerazione amiloide del fegato successiva a tubercolosi intestinale e meseraica. Pleurite e peritonite purulente. Morta il 23 giugno 1893.

La bambina fu accolta in Clinica il 22 febbraio 1893. Presentava i segni di una forte anemia e diarrea con febbre intermittente quotidiana non molto alta. Il fegato enorme, durissimo, liscio, giungeva in basso fino alla cresta iliaca e occupava anche tutto il quadrante superiore destro dell'addome. Coll'uso di disinfettanti intestinali e una buona e sana alimentazione, la febbre scomparve, e le condizioni generali si erano notevolmente migliorate. In questo periodo furono più volte esaminate le orine. Queste erano giornalmente abbondanti, chiarissime, con basso peso specifico, e presentavano di quando in quando deboli tracce di albumina; la doppia prova della urobilina riuscì sempre negativa, nè si ebbe mai la fluorescenza anche nella soluzione alcoolica pura.

Il 16 giugno la bambina fu colta da vomito e dolore vivissimo all'addome e la temperatura s'inalzò bruscamente fino a 39,5 e si mantenne fra 39 e 40 fino alla morte, che avvenne coi sintomi caratteristici di peritonite e pleurite dopo una settimana. La necroscopia oltre alle lesioni antiche diagnosticate in vita, dimostrò la presenza di pleurite destra e peritonite purulente, dovute a setticemia pneumococcica. Il fegato pesava gr. 1625 e presentava tutti i caratteri macroscopici e istologici della degenerazione amiloide. I reni apparvero poco lesi. Mentre si svolgeva la nuova infezione si ebbe una lieve urobilinuria come lo dimostrano queste due analisi delle orine:

17 giugno 1893. — Orine torbide, gialle arancio, acide 1016, con tracce di albumina e di indacano. Nella soluzione alcoolica pura stria stretta, sottilissima, e fluorescenza visibile, che non si ottiene però nel tubo di saggio neppure con 3 cmc.

21 giugno 1893. — Orine torbide, scure, acide, 1021 con discrete traccie di albumina e di indacano. La ricerca della urobilina dà risultati identici al 17 giugno.

Osserv. 78ª. — Carcacci Rina, di anni 5.

Degenerazione amiloide del fegato, della milza e dei reni secondaria a tubercolosi polmonare e intestinale. Morta il 24 giugno 1893.

All'autopsia si ebbe la conferma della diagnosi.

Il fegato duro, liscio, la cui ottusità in vita arrivava dalla sesta costa fino alla ombelicale trasversa lungo la emiclaveare destra, e toccava la spina iliaca anteriore superiore lungo l'ascellare anteriore, pesava gr. 1070 e presentava i segni macro e microscopici della degenerazione amiloide molto avanzata.

Le orine esaminate i giorni 16, 18, 20 e 22 giugno furono sempre abbondanti, limpide, chiare, con peso specifico molto basso, con discreta quantità di albumina, e non contenevano la minima traccia di urobilina.

Osserv. 79ª — Vannini Ezio, di anni 4 $^1/_2$.

Pseudo leucemia splenica con ipertrofia epatica.

Il bambino rimase nella Clinica dal 19 ottobre 1892 fino al 19 giugno 1893. In questi otto mesi presentò sempre disturbi intestinali e febbre; oltre a una discreta anemia con leggero aumento di globuli bianchi e a un enorme tumore splenico, si notò un notevole ingrossamento del fegato. Questo viscere oltre ad essere più resistente del normale, giungeva colla sua ottusità lungo l'emiclaveare destra dalla quinta costa fino a 6 centimetri sotto l'arco costale; i suoi diametri misuravano 11 centimetri lungo l'emiclaveare, 13 $^1/_2$ lungo l'ascellare anteriore. Sulla linea mediana l'ottusità epatica oltrepassava in basso di 7 centimetri, l'apofisi ensiforme a sinistra si confondeva coll'ottusità splenica. La ricerca della urobilina diede i seguenti resultati:

12 novembre 1892. — (T. 38-39) Orine gialle, limpide, acide, 1021 senza albumina nè indacano. Stria non visibile nettamente nella soluzione alcoolica, fluorescenza non dosabile e appena visibile nella soluzione alcoolica pura.

18 novembre 1892. — (T. 38-38,7). Orine gialle, limpide, acide, 1026, senza albumina, nè indacano. Doppia prova della urobilina con risultato identico al precedente.

11 dicembre 1892. — *Parotite epidemica.* (T. 39-39,4). Orine gialle scure, torbide, acide 1021. Senza albumina nè indacano. Stria stretta e sottile, ma evidente; fluorescenza con 1,20 cmc.

15 gennaio 1893. — (T. 37-37,8). Orine gr. 800, gialle arancio, limpide, acide 1016, senza albumina, con traccie di indacano. Ricerca della urobilina con risultato indentico ai giorni 12 e 18 novembre.

Son pochi casi di malattie epatiche, affezioni del resto non frequenti a riscontrarsi nell'infanzia, ma ciascheduno analizzato nei suoi particolari offre un interesse non piccolo. I primi due (osserv. 73, 74) dimostrano infatti che con ricerche meto-

diche si può nell' *angiocolite catarrale dei bambini* come in quella degli adulti verificare non solo nella fase terminale ma anche all' inizio della itterizia quella urobilinuria, che come vedremo, è uno dei principali argomenti in favore della teoria pigmentaria.

I casi 77 e 78 (*degenerazione amiloidea del fegato per tubercolosi*) e il caso 79 (*ipertrofia epatica secondaria a pseudolencemia splenica*) vengono ad aumentare il numero delle osservazioni cliniche contrarie all' opinione di Hayem, Teissier ed altri, i quali han considerato l' urobilina come un prodotto incompleto di trasformazione del pigmento ematico in pigmento biliare, e in alterazioni funzionali o organiche delle cellule epatiche hanno riposto la patogenesi della urobilinuria; ed è interessante in due di essi la comparsa di una urobilinuria transitoria pel sopraggiungere di una infezione intercorrente (*setticemia pneumococcica* nel caso 77°, *parotite* nel caso 79°). All' opposto le due osservazioni 75 e 76 (*fegato cardiaco* e *cirrosi epatica tubercolare*) provano che a condizioni permanenti di stasi moderata nelle vie biliari corrisponde, come nella *cirrosi atrofica degli adulti*, una urobilinuria permanente di grado elevato, e anzi il reperto costante di forti dosi di urobilina più volte constatato in questi due casi, che per lungo tempo rimasero degenti in Clinica, ci fu di aiuto insieme agli altri sintomi per la diagnosi della lesione epatica, confermata poi dalla necroscopia anche nella bambina Madiai Francesca.

III. — L' UROBILINURIA NEI NEONATI E NEI LATTANTI

A complemento di questo mio studio io ho voluto estendere le mie indagini anche al modo di comportarsi della urobilina nei neonati e nei lattanti, sperando che da tali ricerche si potesse trarre qualche utile ammaestramento per la conoscenza della patogenesi della urobilinuria in genere.

Ho dapprima rivolta la mia attenzione alla *itterizia dei neonati* parendomi che le condizioni più favorevoli per ottenere un risultato soddisfacente fossero appunto offerte da una malattia,

la quale, com'è noto, suole iniziarsi in 3ª o 4ª giornata della vita extrauterina, quando cioè secondo Escherich comincia a intervenire il coefficiente della putrefazione intestinale, e la cui patogenesi sembra essere strettamente legata a quella policolia e pleiocromia da distruzione globulare, che sappiamo avere tanta importanza nella fisiopatologia della urobilinuria. L'esito non corrispose alla mia aspettativa. Con non poca fatica, valendomi dapprima di frequenti siringature e poi dell'apparecchio di Epstein, io ho raccolto ed esaminato le orine in fasi diverse del male in 10 casi di *itterus neonatorum*. In 4 di questi l'itterizia fu molto lieve e fugace, in 3 discretamente intensa; 2 nati prematuri morirono itterici con colorito giallo assai accentuato della cute e delle muccose, in un ultimo caso infine l'itterizia si prolungò per oltre un mese e fu accompagnata da gravi disturbi gastrointestinali e da tetania. E in tutti questi casi di gravità diversa, malgrado ripetute analisi, il reperto di urobilina nelle orine fu pressochè negativo perchè mai nella soluzione alcoolica ottenuta mediante estrazione con solfato di ammonio, mi riuscì di vedere allo spettroscopio una stria distinta e caratteristica, e solo in qualche prova con detta soluzione pura trattata col solito reagente zinco ammonicale ottenni una debole fluorescenza.

Ne riferisco alcuni a riprova di quanto son venuto asserendo:

Osserv. 80ª. — Femmina nata il 25 ottobre 1892. Pesa gr. 3200. Nei giorni 25, 26, 27 ottobre con varie siringature si raccolgono complessivamente appena 10 gr. di orina giallastra molto torbida per urati. Il 27 ottobre iniziandosi una itterizia si estrae col solito metodo l'urobilina, ma con esito negativo.

28 ottobre 1892. — Più accentuato il colorito itterico della cute e della congiuntivé. Con 2 siringature si estraggono 30 gr. di orina gialla limpida che si intorbida pochi minuti dopo raccolta. La prova di Heller vi dimostra molti urati e traccie di albumina. La prova di Gmelin è negativa. Estratta l'urobilina si ha un indistinto annebbiamento dello spettro in F e una lieve fluorescenza.

29 ottobre 1892. — 25 gr. di orina cogli stessi caratteri fisici e chimici contenente discrete traccie di albumina. Prova del Gmelin negativa. Risultato identico per la urobilina.

30 ottobre 1892. — Scomparsa la leggiera tinta itterica della pelle e delle muccose. 25 gr. di orina limpida, giallo-chiara, senza albumina e senza traccia di urobilina.

Osserv. 81ª. — Maschio nato il 24 ottobre 1892. Peso gr. 1970. Presenta il 29 ottobre un leggiero colorito giallognolo della cute. Si raccolgono 14 gr. di orina gialla, torbida con traccie di albumina. Reazione del Gmelin negativa. Estratta la urobilina, nella soluzione alcoolica non si osserva accenno di stria, ma solo una debole fluorescenza.

31 ottobre 1892. — 15 gr. di orina giallastra, torbida, senza albumina. Prova del Gmelin e della urobilina negative. Itterizia appena accennata.

1° novembre 1892. — Pochi grammi di orina scolorita limpida. Nessuna traccia di urobilina. Itterizia in retrogressione.

Osserv. 82ª. — Femmina di giorni 4 $^1/_2$. Peso gr. 2475. Itterizia iniziale. Nei giorni 3 e 4 novembre 1892 si raccolgono 20 gr. di orine gialle torbide con traccie di albumina. Prova del Gmelin negativa. Fluorescenza abbastanza palese nella soluzione alcoolica, stria dubbia.

5 novembre 1892. — Colorito itterico più accentuato. 15 gr. di orina verdognola. La prova del Gmelin è positiva. Non si fa la ricerca dell' urobilina.

7 novembre 1892. — Scomparso il colorito giallastro della cute, persiste ancora nelle congiuntive. Colla siringa si ottengono 15 gr. di orina verdognola, ricchissima di urati. Reazione del Gmelin evidente. Da 10 gr. saturati con solfato di ammonio si ottiene una soluzione alcoolica a fluorescenza visibile con stria sottilissima. L' urobilina non è dosabile.

Osserv. 83ª. — Maschio di 4 giorni. Peso gr. 2260. Intenso colorito itterico della cute e delle muccose. Fegato con margine inferiore duro e palpabile fino in corrispondenza della ombelicale trasversa. Feccie diarroiche, fetide, verdastre. Orine verdognole, ricche di urati, acido urico e albumina; nel sedimento esaminato al microscopio cristalli di bilirubina. Ricerca del pigmento biliare negativa colla reazione del Gmelin, positiva con quella di Huppert. Nei giorni 23, 24, 25 novembre fino a pochi momenti prima della morte del bambino si raccolgono 40 gr. di orina nei quali con due prove successive per l' estrazione della urobilina si riesce ad avere soltanto una lieve fluorescenza; mai una stria distintamente visibile.

Osserv. 84ª. — Maschio di 5 giorni. 20 dicembre 1893. Peso gr. 3200; da ieri si è iniziata itterizia visibile specialmente sulla cute delle guancie. Feccie giallastre, contenenti sola bilirubina. Orine gr. 20 arancione, torbide, doppia prova della urobilina negativa.

21 dicembre 1893. — Feccie giallo-verdognole, policoliche; trattate con alcool e acido solforico mostrano le strie della colecianina. Orina giallo-verdognola senza urobilina.

È inutile moltiplicare gli esempî che si rassomigliano tutti; giova piuttosto indagare perchè a differenza di quanto

si osserva nell' itterizia da angiocolite catarrale così negli adulti come nei bambini, nell' *itterus neonatorum* invece l' urobilinuria faccia difetto o almeno sia così minima. Io credo che il fatto possa spiegarsi colle peculiari condizioni, in cui si trova il rene dei neonati in genere e il pigmento biliare nell' *itterus neonatorum* in specie.

Da un lato l' albuminuria dei neonati ci indica che per un certo periodo della vita extrauterina il rene soffre nel depurare l' organismo della quantità più abbondante di azoto che si forma in tale periodo, dall' altro è noto specialmente per le belle ricerche di Cruse e Hofmeier che nell' itterizia dei neonati la bilirubina non si trova disciolta nelle orine, ma per lo più sotto forma di cristalli mescolati a acido urico, epiteli e cilindri nelle cosidette *masses jaunes*, tanto è vero, e anche le mie esperienze lo attestano, che difficile ne riesce la dimostrazione non solo colla prova di Gmelin ma eziandio colle reazioni più delicate. In queste due contingenze chi ammette che la trasformazione della bilirubina in urobilina si compia in gran parte per opera dell' epitelio renale, troverà forse una spiegazione assai soddisfacente della mancanza o scarsezza di urobilinuria in simili casi. Ma si può obiettare dai fautori della teoria intestinale che nelle orine dei neonati l' urobilina manca sempre perchè, mancando anche negli intestini la trasformazione della bilirubina in stercobilina, viene a far difetto quell' assorbimento, che per essi è la causa unica della urobilinuria.

Per rispondere a tale obiezione io ho fatto analisi comparative delle feccie e delle orine nei neonati e nei lattanti. Per la estrazione della urobilina mi son valso del solito metodo di Mehu, per quella della stercobilina ho usato il metodo descritto da Von Jaksch nel suo trattato. Alcuni frammenti di feccie si stemperano per un' ora circa in pochi cmc. di alcool assoluto acidificato con qualche goccia di H^2SO^4 e il filtrato si esamina collo spettroscopio e si sottopone alla prova della fluorescenza. Con tale metodo, quando le feccie contengono soltanto stercobilina, la soluzione alcoolica prende una tinta marrone scuro, e diluita convenientemente lascia vedere una

bella stria caratteristica. Se contengono bilirubina pura si ottiene una colorazione, che va dal verde bottiglia al verde smeraldo più o meno scuro a seconda della maggiore o minore quantità di pigmento; il verde è dovuto alla ossidazione della bilirubina in biliverdina sotto l'influenza dell'acido solforico e corrispondentemente all'esame spettroscopico si nota un opacamento diffuso dal giallo al violetto il quale, diluendo progressivamente la soluzione, si dilegua senza che compaia la stria in F, oppure si osservano talvolta le due strie della colecianina. Se infine bilirubina e urobilina si trovano associate, la soluzione assume un colore verde sporco più o meno tendente al bruno, e in essa, quando con sufficiente diluzione va scomparendo il suddetto opacamento diffuso dello spettro, si riesce a vedere la stria urobilinica.

Io ho con queste regole studiato *6 neonati normali*, che avevano respettivamente 2, 3, 4, 5, 8 e 9 giorni di vita, e nelle feccie, dopo espulso il meconio ho trovato quasi sempre bilirubina associata in soli due casi a scarsa quantità di stercobilina. Dai due di minore età ottenni pochi grammi di orina torbida concentrata, giallastra; negli altri quattro orine più abbondanti limpidissime, paglierine, ma la prova della urobilina diede sempre risultato negativo.

Queste ricerche non provano dunque nulla nè pro nè contro la teoria intestinale, ma le cose vanno diversamente quando si mettono a confronto fra loro le *analisi delle orine e delle feccie di lattanti normali* con quelle di *lattanti colpiti da malattie infettive acute* e in special modo dalla *infezione pneumonica.* Ecco le osservazioni relative:

Osserv. 85ª. — Benvenuti Rina, di mesi 5.

Labbro leporino complicato da fessura del palato. Allattamento artificiale col sistema del Soxhlet.

15 novembre 1893. — Orine estratte colla siringa nella quantità di 15 gr. giallo-chiare, limpide; urobilina mancante. Feccie formate, giallastre, da cui si estrae una soluzione alcoolica di colorito marrone chiaro con stria larga, nerissima in F e fluorescenza molto evidente.

16 novembre 1893. — Si ottiene identico risultato dall'esame delle orine e delle feccie.

Osserv. 86ª. — Iandelli Giulia, di mesi 14.

Ernia inguinale destra. Allattamento materno con aggiunta di amilacei.

15 novembre 1893. — Feccie formate di color bruno danno una soluzione alcoolica marrone-scuro nella quale, mediante forte diluzione, si osserva una stria larga e nera, e una fluorescenza evidentissima col reagente zinco ammoniacale. *Orine* acide, limpide, molto pallide con peso specifico di 1009; urobilina assente.

Osserv. 87ª. — Gabbrielli Raffaello, di mesi 3.

Eclampsia da gastro enterite acuta. Allattamento materno con aggiunta di amilacei.

27 novembre 1893. — Le *feccie*, dapprima giallo-chiare, liquide, miste a mucco e a coaguli di caseina, poi giallo-verdastre e infine di colorito e consistenza normale, furon trattate con alcool acidificato per 4 giorni consecutivi, e sempre si ebbe una soluzione di colorito verde-smeraldo coll'opacamento spettroscopico proprio della biliverdina e senza comparsa della stria urobilinica neppure colla più forte diluzione. L'analisi contemporanea delle *orine* escluse sempre in modo assoluto la presenza di urobilina, ma nell'acme della malattia si osservarono traccie di pigmenti biliari colla reazione di Gurelin.

Osserv. 88ª. — Ida Tombelli, di mesi 7.

Microcefalia. Dispepsia. Allattamento materno puro.

11 novembre 1893. — *Feccie* semiliquide, giallastre, miste a mucco; presentano al microscopio molte gocciole di grasso, cristalli di acidi grassi e qualche cristallo di Charcot-Leyden. La soluzione alcoolica ha un colore marrone chiaro che mostra evidentissima la stria urobilinica. Le *orine* limpide, scolorite con peso specifico di 1008 non contengono traccia di urobilina.

Osserv. 89ª. — Rinaldi Dante, di mesi 9.

Paralisi infantile. Allattamento materno puro.

2 febbraio 1894. — *Feccie* normali per consistenza e colorito giallo oro; la soluzione alcoolica è verde e allo spettroscopio vi si nota l'opacamento diffuso della biliverdina e con discreta diluzione anche la stria della colecianina. Le *orine* giallo-chiare, acide, 1007 senza urobilina.

4 febbraio 1894. — Risultato identico a quello notato sia per le feccie che per le orine.

Osserv. 90ª. — Orlandini Giulia, di anni 1.

Atrepsia da tubercolosi generalizzata. Alimentazione mista (latte di mucca, uova, amilacei).

16 novembre 1893. — *Feccie* formate, miste a mucco e fetidissime, soluzione alcoolica di color marrone con stria in F e fluorescenza molto evidente. Le *orine* limpide, giallognole danno pure una soluzione alcoolica con stria sottilissima ma ben distinta in F e fluorescenza evidente.

Osserv. 91ª. — Morelli Alfredo, di mesi 19.

Broncopolmonite. Allattamento artificiale.

1° dicembre 1893. — *Feccie* di consistenza normale, di color marrone, con stria urobilinica molto marcata nella soluzione alcoolica. Orine gr. 320, giallo-chiare acide 1014, con traccie di albumina e indacano. Ricerca dell' urobilina positiva. (Stria sottile, fluorescenza evidente).

Osserv. 92ª. — Paoletti Dante, di mesi 13.

Broncopolmonite bilaterale, pseudolobare a destra. Allattamento misto.

30 novembre 1893. — *Feccie* ben digerite, giallo-verdastre, da cui si estrae una soluzione verde smeraldo con figura spettroscopica della biliverdina e senza stria urobilinica. *Orine* gr. 70, acide, 1007 con traccie di albumina e indacano; nella soluzione alcoolica stria sottilissima in F, debole ma distinta fluorescenza.

2 dicembre 1893. — *Feccie* giallastre con liquido di estrazione verde-sporco, nel quale oltre l' opacamento dello spettro proprio della biliverdina si osserva una stria sottile in F. Nelle *orine* manca ogni traccia di urobilina.

Osserv. 93ª. — Scotini Renzo, di mesi 8.

Pneumonite crupale destra. Allattamento materno puro.

1° dicembre 1893. — (3ª giornata). *Orine* giallo-chiare, limpide, acide, 1009; doppia prova della urobilina negativa. Le *feccie* diarroiche, verdastre miste a mucco e a frammenti di latte coagulato, col solito trattamento danno una soluzione verde smeraldo con opacamento spettroscopico diffuso dal verde al violetto, in cui dopo forte diluzione compaiono le strie della colecianina.

4 dicembre. — (6ª giornata). *Orine* torbide, giallo carico, acide, 1015 con sottile stria in F e fluorescenza bene evidente. Le *feccie* mantengono i caratteri sopra descritti e non si riesce a vedervi stria urobilinica.

Osserv. 94ª. — Prodi Bruno, di anni 1.

Pneumonite crupale destra. Dieta lattea.

25 gennaio 1894. — *Orine* gr. 120, acide 1028 con traccie di albumina e indacano. Stria sottilissima ma distinta, fluorescenza evidente. Dalle *feccie* giallognole e semiliquide si ha una soluzione verde scura con assorbimento diffuso dello spettro dal giallo al violetto, in cui però con diluzione di $^1/_{10}$ si nota una sottile stria in F.

26 gennaio 1894. — (7ª giornata e crisi). *Orine* torbide, gialle, con stria sottile ma larga, e fluorescenza con 0,40 cmc. della soluzione alcoolica. Nelle *feccie* lo stesso reperto del giorno antecedente.

27 gennaio 1894. — Scomparsa la urobilina dalle *orine*. Le *feccie*, di color marrone, danno una soluzione alcoolica verde sporco in cui colla solita diluzione si osserva sempre evidente la stria urobilinica.

7 marzo 1894. — Nuovo focolaio di polmonite crupale a sinistra. Le *orine* gialle, acide, con peso specifico di 1023, e traccie di albumina e indacano, presentano dopo l' estrazione con solfato di ammonio una sottile stria in F e una fluorescenza evidente. Dalle *feccie* si ottiene una soluzione verde bottiglia, in cui non si riesce a vedere la stria stercobilinica, ma solo l' assorbimento diffuso dello spettro proprio del pigmento biliare.

Nei primi cinque casi si tratta di lattanti in età variabile dai 3 ai 14 mesi con affezioni morbose, le quali per analogia di quanto fu osservato negli adulti si potevano supporre non influenti sulla urobilinuria, e in 3 si ebbe dalle feci soltanto stercobilina, in 1 stercobilina associata a bilirubina, nel 5° sola bilirubina; nelle orine non si trovò mai traccia di urobilina. Queste cinque osservazioni unite alle sei di neonati sani, dimostrano se non altro l'inesattezza del fatto enunciato dai fautori della teoria enterogena, i quali dicono che esiste una evidente corrispondenza fra la comparsa della stercobilina nelle feci appena si inizia la putrefazione intestinale e la eliminazione della urobilina per le orine. Ciò non avviene in condizioni fisiologiche o per malattie che non hanno influenza alcuna sulla genesi della urobilinuria. Invece questa si verifica anche nei lattanti sotto l'azione di malattie infettive (*tubercolosi generalizzata* nel caso 90° *broncopolmonite* nei casi 91° e 92°, *pneumonite crupale* nei casi 93° e 94°), e, quel che più importa indipendentemente dalla presenza o dall'aumento di stercobilina, come lo provano specialmente i casi 93° e 94°, nei quali per due volte, quando si estrasse dalle orine le maggior quantità di urobilina, nelle feci si trovò soltanto bilirubina trasformata dai reagenti usati in biliverdina o in colecianina. Ritornerò fra breve sul valore di queste osservazioni.

IV.

Sulla genesi della urobilina, sulla fisiopatologia della urobilinuria e sui suoi rapporti colla pleiocromia da esagerata emolisi o colla stasi biliare da ostacolo meccanico molto si è scritto in questi ultimi anni, e chiunque voglia formarsene un concetto chiaro e completo non deve far altro che leggere le monografie del Viglezio, del Mya e di altri Italiani di cui si trovano citate le opere nella parte bibliografica di questo lavoro. Io mi limiterò qui a riassumere brevemente lo stato attuale della questione, aggiungendo qualche cenno critico delle più importanti pubblicazioni di data posteriore a quella del Con-

gresso di medicina interna di Roma del 1891, dove l'argomento fu oggetto di lunga discussione.

La *teoria epatica della urobilinuria* ingegnosamente ideata da Hayem e poi illustrata dal Teissier è anche adesso quasi universalmente accettata in Francia, malgrado le sia mancata la sanzione clinica e che nessuno abbia potuto rispondere con efficacia alle obiezioni così stringenti e persuasive di Mya, Viglezio, Patella, Accorimboni ecc. Nel 1893 il Grimm di Berlino ha pubblicato col titolo: *Ueber Urobilin in Harn*, una interessante monografia di cui passerò rapidamente in rassegna i punti principali.

L'autore, trascurando la prova spettroscopica, si è valso di un metodo dosimetrico speciale, il quale non mi sembra preferibile a quello già proposto dal Viglezio e si fonda al solito sulla nota proprietà che hanno le soluzioni ammoniacali di urobilina estratta con etere o con cloroformio di acquistare la fluorescenza verde quando si versi in esse qualche goccia di cloruro di zinco (1 %). Dalla maggiore o minore quantità d'acqua che bisogna aggiungere per far scomparire la fluorescenza, l'autore calcola in cifre la dose di urobilina contenuta nelle orine. Con questo metodo ha studiato la urobilinuria in molti casi di malattie esterne e interne, nè io mi dilungherò ad esporre dettagliatamente i resultati di tali ricerche, che del resto concordano in massima parte con quelli già prima ottenuti da altri osservatori. Ma poichè il dottor Grimm nelle conclusioni si schiera fra i partigiani della teoria epatica della urobilinuria e crede coi suoi studi di aver portato un valido contributo in appoggio di questa dottrina, non sarà inutile sottoporre a una breve e spassionata critica gli argomenti clinici da lui addotti a sostegno della sua tesi.

Nel tifo addominale, in cui secondo Hayem e i suoi scolari la urobilinuria comparirebbe soltanto per complicanze epatiche, l'autore cita un'osservazione in favore di tale opinione, ma poco dopo conchiude che il fatto non è costante, e che in altri casi ha trovato una discreta quantità di urobilina nelle orine, senzachè vi fosse alterazione del fegato o complicanza di altro genere. Di malattie epatiche riferisce un caso di no-

duli carcinomatosi del fegato (secondari a cancro gastrico), nel quale la urobilinuria mancò, e 8 casi d'itterizia catarrale in cui ottenne quantità diverse di urobilina non sempre in relazione coll'inizio o colla fine dell'itterizia, per cui conchiude che tali resultati si accordano colle teorie emesse in precedenza sulla urobilinuria nella itterizia.

Io mi limiterò a notare che l'autore ha fatto una sola volta la prova della urobilina per ogni singolo caso, e perciò mi sembra che in questo capitolo della urobilinuria le sue ricerche abbiano poco valore di fronte a quelle così metodiche ed esatte eseguite prima di lui dal Mya, dal Patella e da altri osservatori. Del resto lo stesso Grimm, citando alcuni casi di peritiflite, scrive: Forti gradi di urobilinuria furono spesso il prodromo di una itterizia e di una bilirubinuria e questo rapporto diretto fra l'aumento della urobilina e la comparsa dell'itterizia, che è appunto uno dei capi saldi della teoria difesa dalla Scuola italiana, viene poi a ricevere una conferma nelle ricerche veramente originali ed interessanti, che l'autore ha fatto sulla urobilinuria da alimentazione. Scegliendo individui sani o affetti da malattie locali di poca entità (fistole anali, emorroidi, ecc.) il Grimm ha potuto infatti stabilire che nello stato di digiuno e di fame e durante la digestione, la quantità di urobilina emessa colle orine è poca o nulla, ma che invece verso la fine dell'atto digestivo si verifica fisiologicamente una urobilinuria, la quale in circostanze speciali può durare qualche ora e raggiungere un grado molto elevato. Una forte urobilinuria fisiologica (talora strordinariamente abbondante e nel suo acme seguita da *bilirubinuria e da lieve itterizia*) si ottiene sottoponendo gl'individui a una dieta rigorosa di uova crude e di latte, mentre all'opposto l'alimentazione mista produce una urobilinuria leggera, che può anche mancare in seguito all'uso esclusivo di sostanze amilacee e vegetali. Secondo l'autore questi suoi risultati formerebbero una prova ineccepibile che la urobilina si forma nel fegato, e per dimostrarlo così ragiona. « La periodicità di questa urobilinuria, in rapporto coll'alimentazione e colla digestione stomacale, la frequente contemporanea comparsa di pigmenti biliari nelle orine nell'acme

della urobilinaria di massimo grado, non si possono spiegare nè col riassorbimento dell' urobilina dall' intestino, nè colla sua formazione nei reni o in altri tessuti del corpo, ma in base alle odierne nozioni sulla fisiologia della digestione, è d' uopo riconoscere che causa prima di tale urobilinuria è una più o meno forte stasi biliare, e che l' uso abbondante ed esclusivo di sostanze albuminoidi di facile digestione, eccitando una maggior produzione di bile, una policolia, porta questa stasi al grado massimo e in conseguenza è seguito da urobilinuria intensa e anche da bilirubinuria ».

O io m' inganno, o qui l' autore mostra di non avere esatta conoscenza di quanto fu in quest' ultimi tempi scritto dagli autori italiani che si sono occupati dell' argomento. Nel suo lavoro sulla fisiopatologia dell' itterizia il professor Mya infatti conchiude:

« Il concetto del riassorbimento biliare non va circoscritto negli angusti limiti dell' itterizia; esso abbraccia nella patologia un territorio di gran lunga più esteso di quello che siamo abituati a concedergli.

Come per l' albuminuria e la glucosuria, noi dobbiamo assegnarle una serie di gradazioni di cui l' itterizia colla reazione di Gmelin nelle orine sarebbe la più elevata. Ma prima di giungere a questo grado, abbiamo la semplice urobilinuria, senza tracce apprezzabili di pigmenti biliari nel sangue, poi l' urobilinuria coi pigmenti biliari riconoscibili nel siero sanguigno ed in questa categoria di casi manca qualsiasi pigmentazione della cute. Più tardi con maggior quantità di bilirubina circolante compare l' itterizia con tutte le ulteriori gradazioni più sopra toccate.

Così la nuova dottrina che lega più intimamente di quanto non si facesse in passato l' emolisi colla funzione cromatogena del fegato, e dimostra che l' esagerazione di quello è causa prima del riassorbimento biliare ed in questo modo spiega l' ittero ematogeno degli antichi, trova nella clinica il suo completo svolgimento e la riprova della sua realtà. D' altra parte la dottrina pigmentaria dell' urobilinuria, a cui io ho cercato colle mie ricerche di dare solido fondamento, mettendo in re-

lazione questo sintomo coll'assorbimento biliare dà ad esso un valore inaspettato, permettendogli di svelare le più deboli perturbazioni che avvengono nel deflusso della bile sotto l'influenza del consumo globulare, o di *lievi ostacoli meccanici.* »

Dunque anche la scuola, che chiamerò italiana, la quale così validamente sostiene la *teoria pigmentaria della urobilinuria*, cioè l'origine della urobilina dalla bilirubina per riduzione di questa nei vari tessuti e nei reni, non solo ammette e presuppone come base della urobilinuria una stasi biliare da policolia, o da lieve ostacolo meccanico nelle vie biliari, ma fra la urobilinuria, la policolia e la stasi stabilisce intimi e ben determinati rapporti, e il dott. Grimm, mentre non adduce nel suo lavoro nessun fatto clinico che dimostri una diretta formazione della urobilina per opera delle cellule epatiche, come vorrebbe l'Hayem, ne porta invece molti e interessantissimi per meglio rilevare la stretta dipendenza della urobilinuria dalla stasi biliare o almeno dalla policolia, e così viene, mi sembra, ad aumentare il numero di coloro che combattono la teoria epatica della urobilinuria.

Contro la *teoria intestinale della urobilinuria* già prima enunciata dal Quincke, difesa poi dal Riva e dal Reale, e in parte accettata anche dal Gerhardt e da Hoppe-Seyler si son sollevate tante e tanto valide obbiezioni da doversi ritenere inesatto questo concetto così semplice e attraente della urobilinuria; se non che il Von Noorden nel suo pregevolissimo e recente trattato *Sulla Patologia del ricambio materiale*, esprime a tal proposito una opinione così recisa ed esclusiva da obbligarmi a ritornare su di una questione che si credeva risoluta definitivamente. Nel capitolo *Influenza della stasi biliare sul ricambio materiale*, l'Autore dopo un breve accenno alle altre teorie, così conchiude: Tutte queste teorie sono insostenibili; la sola origine enterogena dell'urobilina è dimostrata e vera; il fegato sano o malato secerne soltanto bilirubina, che nell'intestino per l'azione dei bacteri si riduce completamente in stercobilina, mentre quando manca l'azione dei bacteri, come nel neonato, manca anche l'urobilina nell'orine (Gerhardt).

Una parte della stercobilina vien riassorbita e passa nelle

orine, in minima quantità anche nella bile (Jaffè e Müller) o negli essudati e trasudati patologici (Gerhardt). La urobilina manca nelle orine quando nell' intestino non si versa punta bile, come per esempio nella chiusura completa del dutto coledoco (Quincke, Gerhardt, Patella, Accorimboni, Von Noorden), vi è scarsa quando diminuisce la produzione della bile, come nella fame (Müller), vi è scarsa o tutt' al più normale nella chiusura incompleta delle vie biliari, come ad esempio nel primo periodo dell' itterizia catarrale, aumenta notevolmente quando cessato l' ostacolo al deflusso della bile, vi è una policolia, come nell' ultimo stadio dell' itterizia, e aumenta ancora quando sotto l' influenza d' infezione o d' intossicazione o di alcune malattie epatiche (fegato cirrotico, fegato noce moscata) si accresca la produzione del pigmento biliare dal pigmento ematico.

Non si può negare la chiarezza e semplicità di questo modo di spiegare le cose; se non che a chi esamini la questione senza alcun preconcetto, appare evidente che il von Noorden volendo tracciare così schematicamente la fisiopatologia della urobilinuria in rapporto colla itterizia, ha citato soltanto le osservazioni favorevoli alla teoria intestinale e ha omesso tutte le altre, e non son poche nè di poco valore, che questa teoria infirmano e a parer nostro anzi rendono insostenibile.

Io ho analizzato attentamente i lavori del Gerhardt e del Müller, sui quali, come ha dichiarato egli stesso in un precedente articolo di critica, si appoggia il v. Noorden per le sue conclusioni e paragonandoli a quelli di altri osservatori quasi contemporanei non sono rimasto, a vero dire, così facilmente persuaso che tutte le altre teorie sieno insostenibili e che la sola origine intestinale della urobilinuria sia dimostrata in modo sicuro. Gerhardt e Müller riferiscono di aver trovata urobilina nel sangue, nella bile e in trasudati patologici di ammalati che avevano in vita presentato un' urobilinuria di grado elevato; le loro ricerche furono però in massima parte eseguite *post mortem*, quando cioè era già intervenuto il coefficiente della putrefazione e quelle poche fatte sul vivo son contraddette dai numerosi esami di siero sanguigno estratto col salasso praticati con esito negativo da tanti altri. Del resto

anche ammettendo che eccezionalmente si possa trovare nel sangue qualche traccia minima di urobilina (mentre così spesso accade di trovarvi la bilirubina), questo raro reperto si può agevolmente spiegare colla riduzione del pigmento biliare per opera del fegato, della cute, del sangue stesso; nè esso costituisce una prova sicura dell' origine intestinale di detta urobilina la quale se avesse tale origine dovrebbe invece essere un reperto quasi normale nel sangue umano. Gerhardt e Müller confermano il fatto già prima osservato dal Quincke della mancanza di urobilina nelle orine del neonato e così ragionano: Nei primi giorni della vita estrauterina manca la urobilinuria perchè il meconio contiene sola bilirubina, ma dal terzo giorno in poi quando, come ha dimostrato l' Escherich, compaiono nel canale digerente i comuni agenti della putrefazione intestinale, nelle feccie e nelle orine del neonato si trova la urobilina. A questo ragionamento si potrebbe obiettare che esso pecca alquanto del noto aforisma *post hoc ergo propter hoc*, ma ora io stesso che mi sono pazientemente occupato di verificare l'esattezza di tali ricerche nei neonati e nei lattanti, posso aggiungere che in condizioni normali in quelli alimentati con latte di donna la urobilina è per lo più scarsa nelle feccie, dove invece si trova ordinariamente bilirubina pura talvolta allo stato di colecianina, e manca costantemente nelle orine; in quelli nutriti con allattamento artificiale o con alimentazione mista, la stercobilina è più frequente ed abbondante ma ad essa non corrisponde la comparsa di urobilina nelle orine che ne sono normalmente mancanti. Invece nella broncopolmonite e meglio ancora nella polmonite crupale dei lattanti si osserva, sebbene in proporzioni minori che in età più avanzate, una discreta urobilinuria conseguente alla emolisi prodotta dalla infezione pneumonica e alla stasi biliare ch' è una conseguenza naturale dell'ostacolato circolo polmonare, mentre l' esame delle feccie non dimostra un relativo e proporzionale aumento della stercobilina, chè anzi in questi casi la policolia è per lo più rappresentata da una quantità abbondante di bilirubina nelle feccie, come lo dimostra il loro aspetto macroscopico e il loro modo di comportarsi alle convenienti reazioni chimiche.

Tralascio di criticare la parte sperimentale del lavoro del Müller (circolazione artificiale di bilirubina attraverso i reni del cane fatta *post mortem*, ingestione di bile di bove in un malato affetto da chiusura completa del coledoco), perchè l'autore stesso riconosce che le sue esperienze non possono sottrarsi a molte critiche nè vi annette grande importanza, mentre il von Noorden le accetta senz'altro anzi ne fa un capo saldo a sostegno della sua tesi. Relativamente al modo di comportarsi della urobilinuria nella itterizia, Gerhardt e Müller si esprimono con termini affatto identici a quelli adoperati dal von Noorden; fanno cioè rilevare la mancanza di urobilina nelle orine nei casi di chiusura completa del coledoco, danno molta importanza alla urobilinuria da policolia dell'ultimo periodo dell'itterizia, non ammettono l'aumento di urobilina nella prima fase di essa, aumento che è stato invece con analisi metodiche e ripetute dimostrato da Quincke, Mya, Patella, Accorimboni, Bordoni negli adulti e da me nell'età infantile. Ed io mi domando come è possibile spiegarsi coll'origine intestinale della urobilina che tale pigmento debba appunto trovarsi in aumento nelle orine nel primo periodo della itterizia, quando le feccie si vanno scolorando per difetto di bile, e senza dubbio la quantità di stercobilina è molto inferiore alla norma. A tal riguardo sono interessantissimi alcuni casi pubblicati da Mya e dal Patella di itterizia da angiocolite nei quali per tutto il decorso della malattia si trovò sempre nelle orine mancante la bilirubina e molto aumentata la urobilina sebbene le feccie fossero scolorate e povere di stercobilina, e fa davvero meraviglia che il von Noorden ignori tali osservazioni o almeno trascuri di occuparsene. E ammettendo la teoria enterogena, come si spiega che il cane il quale ha feccie ricche di urobilina ed è abitualmente stitico non presenti urobilinuria anche nelle condizioni patologiche più propizie, ad esempio nell'avvelenamento da pirodina? Che nell'uomo in cui fisiologicamente la stercobilina è assai abbondante, la così detta urobilinuria normale sia scarsissima e il più delle volte massime nell'età infantile mancante? Come si spiega infine la mancanza di parallelismo fra le oscillazioni della quantità di urobilina contenuta nelle orine

da un lato, il ristagno fecale e la diarrea dall' altro, fatto bene assodato da tante osservazioni e recentemente messo ancor meglio in evidenza del Bargellini? A tal proposito sono molto convincenti anche le mie 6 osservazioni di tifo, perchè in 4 che ebbero decorso non grave l' urobilinuria fu sempre scarsa per quanto in tutti vi fosse stitichezza molto ostinata; nei 2 invece nei quali l' infezione si mostrò molto grave (esito letale per perforazione intestinale in uno, nefrite, recidiva, e cachessia post tifica nell' altro), in relazione appunto alla gravità della infezione, si ebbe la più forte e durevole urobilinuria, mentre contemporaneamente si osservava una profusa diarrea, condizione sfavorevole al maggiore assorbimento di urobilina per la via intestinale.

Son questi tanti argomenti che nessuno è ancora riuscito ad infirmare e che mi sembrano abbastanza validi, perchè il von Noorden non dovesse tacerli e non ammetterli neppure all' onore della discussione. Del resto egli ha anche il torto, per ciò che riguarda i più recenti lavori italiani, di distinguere una *teoria ematogena* della urobilinuria (Viglezio) e una *teoria nefrogena* (Mya, Patella, Accorimboni). Nessuno di tali autori si è inspirato ad un concetto così esclusivo. Le ricerche del Viglezio che dimostrano l' influenza delle infezioni e intossicazioni o meglio della emolisi da esse prodotta sulla urobilinuria, gli studi del Mya sulla fisiopatologia della itterizia ripetuti e confermati poi da Patella, Accorimboni e Bordoni, e infine il lavoro del Bargellini sui rapporti della urobilinuria colle condizioni del tubo digerente, formano piuttosto una serie di studi che si completano fra di loro e son tutti diretti a dare un solido fondamento a quella antica teoria prima enunciata da Kunkel e Cordua e poi rimessa in onore dal Quincke, alla quale si dà il nome di *teoria pigmentaria della urobilinuria.* Secondo questa teoria, corretta però e completata dagli autori italiani cui più volte ho accennato, l' urobilina delle orine non è un pigmento derivato direttamente dall' emoglobina per opera della cellula epatica, come vorrebbero l' Hayem e i suoi allievi, ma un prodotto di riduzione della bilirubina, analogo a quello che si forma nel canale digerente per opera della putrefazione

intestinale. Ma a differenza dei sostenitori della origine enterogena, la scuola italiana non ammette che l'urobilinuria sia strettamente connessa alla quantità di stercobilina, ossia che l'urobilina delle orine altro non sia che la urobilina delle feccie riassorbita; per essa invece il processo di riduzione della bilirubina in urobilina si compie per opera dell'organismo umano vivente ossia di molti dei suoi tessuti (cute, rene, fegato, sistema nervoso, sangue), e l'urobilina che compare nelle orine in ultima analisi acquista il valore di indice di una moderata bilirubinemia, sia che l'assorbimento del pigmento biliare in circolo si faccia per condizioni patologiche che aumentano la parte colorante della bile e ne rendono più difficile l'eliminazione per le vie efferenti ordinarie (pleiocromia da esagerata emolisi), sia che esso avvenga nel modo il più comune per ostacolo meccanico al deflusso della bile non modificata nella sua composizione (angiocolite catarrale, fegato cirrotico, cardiaco ecc.) E appare veramente strano che autori come il von Noorden così versati in tutti i segreti del ricambio materiale e che quindi sono abituati a considerare le molteplici trasformazioni che nel complicato ingranaggio chimico dell'organismo vivente subiscono le più svariate sostanze alimentari e medicamentose per effetto di sintesi di riduzioni e di ossidazioni, abbiano tanta ripugnanza ad ammettere che una sostanza come la bilirubina di composizione così labile di fronte alla luce e alla putrefazione, subisca alla sua volta delle modificazioni chimiche nel suo passaggio attraverso l'economia vivente.

Parlando della teoria pigmentaria ho detto più volte la Scuola Italiana, perchè quasi tutti coloro che in Italia hanno studiata la questione si sono pronunziati in favore di tale teoria, ma un ultimo lavoro licenziato alle stampe quando io avevo quasi compiuto le mie osservazioni e ne avevo anzi fatto oggetto di comunicazione al Congresso Internazionale di Roma, mi obbliga ad usare qualche riserva nel servirmi di simile espressione. Il prof. Riva cui si debbono altri pregevoli studi sulla urobilinuria, in una recentissima monografia sintetica raccoglie nuovi argomenti da lui ritenuti valevoli a scuo-

tere dalle basi le altre opinioni sulla patogenesi della urobilina e a dare solido fondamento alla teoria intestinale, anzi dirò meglio alla teoria epato-intestinale, perchè il chiarissimo clinico di Parma modificando in parte le sue idee anteriori attribuisce la massima importanza a due condizioni patogenetiche, all'assorbimento del pigmento dalla via intestinale e alla produzione per opera del fegato di una bile più o meno riducibile, ossia con bilirubina più o meno facilmente trasformabile in stercobilina. Troppo lungo sarebbe seguire il Riva in tutte le sue argomentazioni. Buona parte di esse erano state già addotte da von Noorden, Gehrardt e Müller e furono quindi da me trattate nella critica antecedente; altre come il reperto quasi costante di urobilina nelle orine normali e il parallelismo fra urobilinuria e stercobilina non si accordano colle osservazioni di quasi tutti gli autori che lo hanno preceduto e colle mie ricerche sull'urobilina nei bambini sani, nelle feccie e nelle orine dei lattanti e sull'urobilinuria dei tifosi, sul valore delle quali, dopo quanto ebbi a dire poc'anzi, credo superfluo tornare ad insistere. Lo stesso dicasi del non essere il Riva nè il suo collaboratore dottore Zoia riusciti mai a constatare la bilirubina nel sangue anche nei casi di più forte urobilinuria; se non bastassero i risultati positivi ottenuti in tal senso da tanti altri, ricorderò che recentemente nell'ultima edizione del suo libro *Klinische Diagnostik innerer Krankheiten*, von Jaksch proponendo un nuovo metodo per la ricerca della bilirubina nel sangue asserisce di avervela quasi costantemente trovata nei casi di urobilinuria.[1] Le prove sperimentali sui cani, i reperti di urobilina nel circolo della vena porta e nel contenuto del *dutto toracico*, le analisi chimiche della bile *post mortem* potrebbero altresì essere argomento di discussione, ma sopratutto mi sembra che l'autore sorvoli sulla urobilinuria della fase iniziale dell'itterizia ormai dimostrata negli adulti da tante osservazioni precedenti e dalle

[1] L'A. a pag. 84 del suo trattato (3ª edizione tedesca), così scrive: « Beobachtungen die ich demnächst in einem anderèn Orte veröffentlichen » werde, haben gezeigt dass fast in allen Fällen, in denen der Harn Urobilin » enthielt Bilirubin im Blute sich nachweisen liess. »

mie poche ricerche nell' età infantile. L'argomento della mancanza di urobilina nelle feccie e nelle orine dei neonati e della loro simultanea comparsa appena s'inizia l'opera dei microrganismi della putrefazione intestinale abbiamo veduto che valore abbia; resta l'influenza modificatrice della dieta lattea sulla quale non credo si possa ancor dire l'ultima parola, nè accettare così facilmente la spiegazione del Riva,[1] e mi limito qui a ricordare ancora una volta che io in bambini nutriti col solo latte pel sopraggiungere di una infezione pneumonica ho veduto comparire l'urobilinuria pur mancando la stercobilina nelle feccie. E da tutto ciò intanto mi par ragionevole dedurre che anche questa pregevolissima pubblicazione del professor Riva non è esauriente e non demolisce la teoria pigmentaria che ha per sè per ora le ragioni più soddisfacienti e fra noi il maggior numero di fautori.

Avendo così esaminato brevemente lo stato attuale delle nostre cognizioni sulla fisiopatologia della urobilinuria, termino questo mio lavoro colle conclusioni che emergono dai resultati da me ottenuti.

1° — *Nelle orine dei bambini in condizioni fisiologiche l'urobilina manca o si trova in traccie minime.*

2° — *Nei neonati e nei lattanti sani manca l'urobilinuria, mentre specialmente in quelli nutriti con allattamento artificiale non è raro trovare la stercobilina nelle feci.*

---

[1] Il Riva avendo osservato nelle feccie e nelle orine di alcuni malati sottoposti a dieta lattea diminuzione di urobilina o sostituzione del cromogene al pigmento, spiega il fatto colla diminuita putrefazione intestinale e quindi col difetto di stercobilina negli intestini. È una ipotesi ingegnosa ma io credo la questione più complessa. Il latte è un alimento molto semplice e uno dei suoi principali componenti, il grasso, viene assorbito per le vie linfatiche, mentre poche sostanze albuminoidi sono immesse nel circolo portale: non potrebbe per avventura trattarsi di un risparmio funzionale del fegato e di un cambiamento nella produzione e nella circolazione della bile? È indubitato intanto che in molti casi di cirrosi interstiziale noi vediamo colla sola dieta lattea, specialmente nel primo periodo, migliorare i sintomi della stasi epatica; d'altra parte il Grimm ha dimostrato che ad alimentazioni molto ricche di azoto (a base specialmente di uova) segue una intensa urobilinuria e talvolta una bilirubinuria, il che induce a pensare che tale abuso di azoto provochi una stasi transitoria nelle vie biliari. In ogni modo questo dell'influenza dell'alimentazione sulla urobilinuria è un argomento molto importante e meritevole di nuovi studi.

3° — *Nella polmonite dei lattanti si osserva di regola una discreta urobilinuria senza che ad essa corrisponda un aumento di stercobilina nelle feci, nelle quali anzi la policolia è spesso contrassegnata da una quantità più abbondante di bilirubina.*

4° — *L' itterizia dei neonati non suole accompagnarsi a urobilinuria.*

5° — *Nei bambini come negli adulti l'itterizia da angiocolite catarrale presenta una urobilinuria patologica nella sua fase terminale e anche nella iniziale. Fra le malattie del fegato quelle che si accompagnano a stasi biliare permanente producono anche nell'età infantile una urobilinuria durevole e di alto grado (fegato cardiaco, cirrosi epatica); in quelle che sono contrassegnate da grave ed estesa degenerazione delle cellule epatiche manca la urobilinuria (fegato amiloide).*

6° — *Nella maggior parte delle malattie infettive dell'infanzia, in rapporto all'aumentata emolisi, si osserva una urobilinuria transitoria più o meno intensa, minima nella difterite, discreta nel morbillo nel tifo e nella tubercolosi, più forte nella scarlattina, massima nell'infezione pneumococcica.*

BIBLIOGRAFIA.

QUINCKE, Beiträge zur Lehre vom Ikterus. (Virchow's Archiv, Bd. 95.)

KIENER ET ENGEL, Sur les conditions pathogéniques de l'ictère et de ses rapports avec l'urobilinurie. (Archiv. de physiol. norm. et path., t. XX, 1888.)

RIVA, Sulla bilina nelle feci e nelle urine. (Congresso di medicina interna, Roma, 1888.)

TISSIER, Essai sur la pathologie de la secretion biliaire, Paris, 1889.

D. GERHARDT, Ueber Hydrobilirubin und seine Beziehungen zum Icterus. (Inaug. Diss., Berlin, 1889.)

HAYEM, Du sang. Cap. Ictere et urobilinurie, Paris, 1889.

MYA E VIGLEZIO, Sulla patogenesi della urobilinuria. (Congresso di medicina interna, Roma, 1890.)

VIGLEZIO, Sulla patogenesi della urobilinuria. (Sperimentale, fasc. III, Memorie originali, 1891.)

MYA, Sulla fisiopatologia dell' itterizia. (Archivio medico italiano, fasc. II, 1891.)

PATELLA E ACCORIMBONI, L' urobilinuria nell' itterizia. (Archivio medico italiano, fasc. IV, 1891.)

REALE, Urobilinuria da gastropatia. (Rivista clinica e terapeutica, novembre 1891.)

G. HOPPE SEYLER, Ueber die Ausscheidung des Urobilins in Krankheiten. (Virchow's Archiv, Bd. 124.)

BARGELLINI, Sui rapporti della urobilinuria colle condizioni del tubo intestinale. (Sperimentale, fasc. II, Memorie originali, 1892.)

MÜLLER, Ueber Icterus. (Schlesische Gesellschaft für vaterländische Cultur, 70 Jahresbericht 1892.)

GRIMM, Ueber Urobilin in Harn-Virchow's Archiv, Bd. 132, 1893.

BORDONI, Sulla teoria pigmentaria dell' urobilinuria, Siena, 1893.

RIVA, Sulla patogenesi dell' urobilinuria. (Estratto dall' opera « Le scuole italiane di Clinica medica », Vallardi, 1894.)

RIVA, Urobilina o urobiline? (Gazzetta medica di Torino, 1894.)

v. JAKSCH, Klinische Diagnostik innerer Krankheiten. (Dritte Auflage, Wien, 1892.)

v. NOORDEN, Lehrbuch der Pathologie des Stoffwechsels, Berlino, 1893.

Istituto di Anatomia Patologica di Firenze. Direttore **Prof. G. Banti.**

RICERCHE

SOPRA

UNA EPIDEMIA DI PNEUMONITI MALIGNE
(*Psittacosi?*)

PEL DOTT. F. MALENCHINI
1° Aiuto.

Dalla seconda metà dell'ottobre 1894 fino a tutto il febbraio 1895 si sono verificati in Firenze varii casi di pneumonite, i quali per caratteri clinici ed anatomo-patologici si allontanavano assai dalle forme fibrinose comuni.

Le pneumoniti anomale, di cui intendo parlare ora, si sono presentate in forma di focolai sparsi nella città. Esse colpivano contemporaneamente o a distanza di brevi intervalli più membri della stessa famiglia o famiglie intere, e qualche volta anche inquilini della medesima casa abitanti a piani diversi. È anche accaduto che persone, le quali avevano assistito infermi di questa malattia, ne fossero colpite esse pure. Assai di rado si sono manifestati casi isolati e sparsi senza un apparente legame tra loro.

La malattia era talora preceduta da lieve malessere; altre volte invece sopravveniva come primo fatto la febbre elevata, che costringeva subito al letto l'infermo. Mancavano la tosse ed il dolore puntorio; l'esame fisico dava risultati negativi per 3-4 giorni, di guisa che i medici spesso erano indotti alla diagnosi di febbre tifoide.

Dopo 3-4 giorni cominciavano ad apparire, spesso da ambo i lati, i fenomeni auscultatorii della pneumonite rappresentati dai rantoli crepitanti. Il soffio bronchiale soleva esser debole ed

accompagnato da rantoli; il dolore puntorio e l'escreato potevano mancare per tutto il decorso della malattia.

Agli altri sintomi si aggiungevano spesso fenomeni nervosi atassici e adinamici. La temperatura si manteneva elevata, ma per solito piuttosto irregolare. L'albuminuria copiosa era costante: nelle orine si trovavano globuli rossi, rari globuli bianchi, rari cilindri ialini.

Nei casi terminati con la guarigione la malattia ha avuto una durata assai lunga, mantenendosi il periodo febbrile per oltre due settimane.

È accaduto con facilità che nella convalescenza si riaccendesse la febbre e sopravvenisse una pleurite metapneumonica con essudato sieroso o purulento, talora bilaterale. Tale complicanza ha avuto in generale esito favorevole, sia spontaneamente, sia in seguito alla toracentesi.

Il reperto anatomo-patologico ha presentato in tutti i casi alterazioni notevoli per la loro uniformità.

I polmoni, flaccidi, apparivano lievemente aumentati di volume e di peso. Il foglietto viscerale della pleura presentava soltanto qua e là un po' di opacamento nei punti dove l'alterazione del parenchima polmonare raggiungeva la superfice. Le lesioni polmonari in alcuni casi erano estese anche ai lobi superiori, ma più spesso rimanevano limitate ai lobi inferiori: avevano una estensione più o meno grande, ed in generale ne invadevano più la parte posteriore dell'anteriore.

Il polmone nella zona alterata era impermeabile all'aria: le superfici di taglio erano di solito del tutto levigate o in qualche punto lievissimamente granulose; avevano un colorito non uniforme, poichè, grigiastre nella parte più centrale del lobo, andavano diventando più rosse a mano a mano che si avvicinavano alla periferia. Dalle superfici medesime sgorgava spontaneamente, e in maggior quantità colla pressione e col raschiamento, una grande quantità di liquido torbido, di colorito grigiastro o rossastro a seconda che proveniva dalla parte centrale o dalla periferica.

La levigatezza delle superfici di taglio, l'abbondanza del liquido erano qualche volta tali che si poteva rimanere in dubbio

se si fosse trattato di una intensa ipostasi con edema o di un processo flogistico.

La costanza con la quale nelle parti centrali del lobo il parenchima aveva colorito grigiastro, e rossastro invece nelle periferiche, sembra dimostrare come la pneumonite, sviluppatasi dapprima nella parte più centrale, progredisse estendendosi successivamente verso la periferia. Ciò dà ragione di alcuni fatti clinici, cioè della tardità con la quale apparivano i segni fisici della pneumonite. La mancanza o la lievissima intensità della pleurite spiega d'altra parte perchè facesse difetto il dolore puntorio.

Spesso, ma non costantemente, si è pure osservata una bronchite purulenta più o meno intensa.

La milza aveva in generale il suo volume normale, e solo in qualche caso apparve lievemente aumentata.

I reni erano un po' più grossi dell'ordinario: la capsula si svolgeva con facilità. Sulle superfici di taglio il colorito pallido, giallastro, della corticale spiccava su quello delle piramidi, che specialmente in corrispondenza della loro base erano fortemente iniettate. La sostanza corticale era molle, aumentata di spessore, aveva un aspetto torbido, quasi granuloso, e dava al raschiamento abbondante succo torbido, lattiginoso.

Negli altri visceri nessuna alterazione, che per la sua importanza fosse degna di nota: solo qualche volta si riscontrarono emorragie sottosierose, specialmente del pericardio, e in un caso una pericardite siero-fibrinosa incipiente.

L'esame istologico dei polmoni ha dimostrato l'esistenza di una flogosi, che in alcuni alveoli aveva i caratteri della catarrale ed in altri quelli della fibrinosa. Nelle sezioni colorite col metodo del Weigert si notava, che mentre in alcuni punti negli alveoli era abbondante la fibrina, in altri invece questa mancava del tutto, ed il contenuto alveolare era costituito soltanto da cellule epiteliali desquamate, da globuli bianchi e da globuli rossi. In alcuni casi la forma fibrinosa prevaleva alquanto alla catarrale, in altri si verificava l'opposto. Ad ogni modo non esisteva mai un rapporto speciale tra gli alveoli con essudato fibrinoso e quelli col catarrale, anzi in un medesimo lobulo si trovavano mescolati senza ordine gli alveoli con i due diversi essudati.

Anche l'esame microscopico confermò che nelle parti centrali dei lobi la flogosi era più antica, perchè quivi l'iperemia era assai più debole, e nell'essudato alveolare i globuli rossi o mancavano o erano più rari.

Il non esservi negli alveoli un essudato schiettamente fibrinoso vale a spiegare perchè in vita il soffio bronchiale o mancasse o fosse molto debole.

Nei reni le alterazioni erano molto più gravi ed intense di quel che non accada nelle nefriti, le quali accompagnano di solito le pneumoniti fibrinose ordinarie.

Nel laberinto gli epiteli erano colpiti dalla necrosi ialina in modo così esteso e profondo che spesso riusciva difficile trovare qualche cellula col nucleo sempre colorabile. In alcuni tubuli si osservava anche la desquamazione dell'epitelio e più di rado la sua distruzione in un detrito granulare. Alterazioni press'a poco analoghe esistevano anche nei tubuli intermedi, ed in minor grado nella parte larga delle anse del Heule. Nei tubuli retti, nei collettori, ecc. gli epiteli avevano apparenze quasi normali e solo qua e là si vedevano cellule desquamate, con tumefazione torbida.

L'epitelio glomerulare e capsulare presentava qua e là i segni della tumefazione torbida: alcune cellule erano desquamate. Nella cavità di alcune capsule si trovava un detrito granuloso, il quale era evidentemente costituito da albumina precipitata dai reattivi fissatori.

In nessun punto si osservavano focolai di infiltrazione parvicellulare. Qua e là apparivano alcuni vasi iniettati nello stroma intertubulare della corteccia insieme a piccoli focolai emorragici. Nelle parti corrispondenti anche i vasi dei glomeruli erano distesi dal sangue.

I casi di pneumonite presentanti i caratteri clinici ed anatomo-patologici descritti, ebbero in generale un decorso gravissimo, e la mortalità fu tanto elevata da potere affermare che la maggior parte degli individui colpiti soccombettero. Perciò la malattia ben meritava l'attributo di maligna che io le ho dato. Per fortuna però il numero dei casi fu abbastanza limitato.

Contemporaneamente a questa forma anomala si osserva-

rono in numero di gran lunga maggiore casi di pneumonite fibrinosa comune, aventi tutti i caratteri classici e non presentanti nè tra loro, nè con la forma maligna alcun rapporto apprezzabile di dipendenza: la mortalità in questi casi fu assai mite.

Le ricerche batteriologiche eseguite nelle due forme, mi hanno dimostrato che gli agenti patogeni delle comuni pneumoniti fibrinose erano i diplococchi fibrinogeno e edematogeno del Prof. Foà (meningococco e pneumococco) o i diplococchi I e II del Prof. Banti. Riguardo alle forme di pneumonite maligna i resultati ottenuti furono i seguenti:

Sempre nel succo tolto dal polmone nel punto in cui esisteva l'alterazione, e spesso anche nel sangue del cadavere, fu riscontrata coll'esame microscopico la presenza di forme diplococciche. Esse erano piuttosto scarse nel succo polmonare, rarissime nel sangue. Questi cocchi accoppiati erano provvisti di capsula, avevano forma allungata, lanceolata, si coloravano col metodo del Gram e rassomigliavano quindi al diplococco comune della pneumonite. Soltanto in alcuni casi le loro dimensioni apparirono un poco più piccole di quelle del diplococco ordinario.

Furono sempre fatte culture dal cadavere, alcune volte dal polmone soltanto, altre volte da questo e dal sangue. All'infuori dei pochi casi, nei quali per lo stato di putrefazione dei cadaveri si ebbe nelle culture lo sviluppo di più specie batteriche, sempre ho ottenuto una unica forma di microrganismo, il quale del resto non mancava nemmeno nei casi ora ricordati.

Sull'agar cominciavano, dopo 24 ore circa di soggiorno nel termostato a 37°, ad apparire qua e là poche colonie piccolissime, sottili, trasparenti, rassomiglianti in tutto a quelle del diplococco del Fränkel, fuorchè in un riflesso un po' più grigiastro.

Esse risultaron costituite da cocchi, i quali si presentavano per la massima parte accoppiati o riuniti a catene, raramente isolati, di dimensioni presso a poco uguali a quelle del diplococco del Fränkel, qualche volta più piccoli, e di forma in generale regolarmente rotondeggiante. Però anche in culture recentissime accadde non di rado di osservarne alcuni, che non presentavano questo aspetto, ma apparivano invece irregolari, qualche volta allungati a modo di bastoncino, con contorni

poco netti, che si coloravano più debolmente degli altri, e che erano indubbiamente da considerarsi come forme di involuzione. Le catenelle erano diritte o lievemente curve, non intrecciate come quelle dello strettococco, ed osservate attentamente apparivano costituite non da cocchi isolati, ma da diplococchi riuniti in fila. Raramente si trovarono catene formate da più di sei o sette coppie. I diplococchi si coloravano col metodo del Gram.

Alcune volte le colonie nate sull' agar rimanevano piccole come punte di spillo, altre volte invece si allargavano, e apparivano costituite come da tanti cerchi concentrici. Questo fatto si verificava specialmente nei trapianti successivi.

Lo sviluppo delle colonie, stentato nelle prime culture, diveniva più facile e rigoglioso a misura che si facevano trapiantazioni successive in serie, quasi che il batterio, adattandosi alla vita saprofitica, vegetasse meglio sui comuni terreni nutritivi.

La vitalità dei batteri si dimostrò abbastanza grande, perchè le trapiantazioni riuscivano anche se fatte ogni dieci o dodici giorni.

Nel brodo il batterio produceva un lievissimo intorbidamento; nella gelatina a 20° non si sviluppava affatto.

Con frammenti del parenchima polmonare e col sangue dei cadaveri feci inoculazioni talora a conigli soli, più spesso a conigli e a topi al tempo stesso.

Mentre i topi morirono sempre in seguito alla inoculazione, qualche volta invece i conigli poterono superare la infezione, benchè coll' abbattimento che presentarono per varii giorni dimostrassero di averne risentiti gli effetti.

I topi morirono in uno spazio di tempo variabile tra 20 e 40 ore dal momento della inoculazione, i conigli dopo 40-48 ore.

Nel sangue dei topi fu accertata con l' esame microscopico la presenza di pochissimi diplococchi capsulati, lanceolati, resistenti al Gram, simili a quelli del sangue e del succo polmonare dei cadaveri umani. Nei conigli si trovava la milza molto ingrossata, dura, fibrinosa: nel sangue esistevano rarissimi diplococchi capsulati colorabili col metodo del Gram.

Inoculando in serie nuovi topi e nuovi conigli, si vide che i topi continuarono a morire nello stesso spazio di tempo,

mentre i conigli soccombettero molto più rapidamente, tantochè la morte in ultimo avveniva dopo 20 o 24 ore al massimo.

Il numero dei diplococchi nel sangue dei topi andò alquanto aumentando col progredire delle inoculazioni in serie: nei conigli poi questo numero crebbe sempre maggiormente fino ad aversene in quantità veramente strabocchevole.

Le culture fatte col sangue dei topi e dei conigli dettero luogo allo sviluppo di colonie tipiche dal diplococco dal Fränkel, simili a quelle ottenute dal polmone e dal sangue dei cadaveri.

Inoculando ai topi od ai conigli le culture ottenute direttamente dai cadaveri umani o quelle ottenute dal sangue degli animali inoculati, si riprodusse la setticemia diplococcica, solo però quando si adoperarono culture di primo o di secondo trapianto, poichè queste dopo tre o quattro trapiantazioni, fatte ogni due o tre giorni, non riuscivano più patogene, anche se inoculate in forte quantità.

Nei conigli morti in seguito all' inoculazione delle culture, la milza, molto ingrossata, presentava i caratteri della fibrinosa, e nel sangue si trovavano numerosissimi diplococchi capsulati.

Non vi può esser dubbio che il diplococco ottenuto in questi casi di pneumonite maligna fosse il lanceolato capsulato.

Da alcuni fatti sembrerebbe potersi dedurre che esso possedesse una virulenza attenuata: così si è visto come i conigli inoculati direttamente col materiale tolto dal cadavere morissero in un tempo più lungo di quelli inoculati con i diplococchi in apparenza rinforzati per il passaggio successivo in varii animali.

Però non nascondo che esito ad accettare una tale supposizione per spiegare la morte più rapida che son riuscito ad ottenere con la inoculazione in serie.

Prima di tutto il materiale tolto dal cadavere apparteneva ad individui morti nel colmo della malattia, quando cioè non vi era motivo per ammettere una attenuazione dei diplococchi.

Vi è poi da considerare che nei conigli inoculati col succo polmonare e col sangue del cadavere non si trovava nel sangue che un numero straordinariamente scarso di diplococchi; mentre questi andavano aumentando di numero a mano a mano

che si procedeva nella inoculazione in serie. Sembrerebbe perciò che i primi animali morissero per una vera tossinemia, mentre negli altri la quantità enorme di diplococchi contenuti nel sangue stava a dimostrar l'esistenza di una accentuata batteriemia.

D'accordo con ciò sta il fatto che nell'essudato polmonare dell'uomo il numero dei diplococchi era sempre scarso, e l'intossicazione invece doveva essere intensa, come veniva dimostrato dalla malignità del male e dalle gravissime lesioni degli epiteli renali, prodotte senza dubbio dall'azione di tossine molto energiche eliminate con l'orina.

Mi sembra perciò probabile che il diplococco trovato possedesse nell'uomo un'azione tossica non comune, azione che si manteneva nei primi conigli inoculati, e andava attenuandosi con i successivi passaggi.

Disgraziatamente non ho potuto fare uno studio preciso delle alterazioni viscerali prodotte nei conigli da questo diplococco, perchè i pezzi induriti vennero per errore gettati, quando l'epidemia di pneumoniti era cessata: solo posso dire che la milza aveva i caratteri della fibrinosa tanto negli animali morti per prevalente tossinemia quanto in quelli morti per batteriemia.

Il fatto che nel sangue dei conigli morti in seguito all'inoculazione del materiale preso direttamente dall'uomo i diplococchi erano scarsi, e andavano aumentando nei passaggi successivi, potrebbe fare supporre che nel materiale umano fossero mescolate due varietà di diplococco, cioè la fibrinogena e l'edematogena del Prof. Foà, il diplococco lanceolato I e II del Prof. Banti; che in principio prevalesse la seconda e da ciò la morte degli animali per tossinemia; poi nei successivi passaggi andasse sempre più prevalendo la prima producendo la batteriemia. Posso escludere sicuramente tale supposizione, perchè nelle culture ottenute direttamente dal cadavere il numero delle colonie era assai scarso, e i trapianti fatti dalle varie colonie dimostrarono trattarsi sempre di un diplococco dotato d'identiche proprietà biologiche.

Posso inoltre escludere la concomitanza di qualunque altro batterio, non escluso il bacillo dell'influenza. Infatti tanto nei polmoni come nel sangue dei cadaveri, in qualunque pe-

riodo della malattia fosse avvenuta la morte, trovai sempre un diplococco presentante tutti i caratteri biologici del lanceolato capsulato. Il Dott. Silvestrini, assistente nella Clinica medica, mi comunicava che avendo in alcuni casi durante la vita, ed anche nei primi giorni di malattia, fatto ricerche batteriologiche sul sangue e sulle orine dei malati, ottenne identici resultati.

Credo di potere dunque concludere che nei casi di pneumonite maligna da me osservati, esisteva nei polmoni e nel sangue il diplococco lanceolato capsulato appartenente forse alla varietà I o fibrinogena, ma dotato di un potere tossico insolito in questo batterio.

Riassumendo quanto fin qui ho esposto, apparisce che in Firenze, sul finire dell' autunno e durante l' inverno scorso, si sono verificati molti casi di pneumonite, i quali hanno avuto l' ordinario decorso, si son presentati in città in modo diffuso, senza reciproco legame, e sono stati prodotti degli ordinari diplococchi I e II; contemporaneamente si sono pure verificati casi di pneumonite straordinariamente maligna, speciali per i sintomi e per le alterazioni anatomiche, i quali si son presentati in piccoli focolai limitati in alcune case o famiglie, e sono stati essi pure prodotti dal diplococco lanceolato, differente forse dagli ordinari per il suo grave potere tossico.

È degno di nota che tra queste due forme così differenti di pneumonite sono mancate forme intermedie.

Come spiegare la contemporanea invasione di due forme tanto diverse della medesima malattia, e sopratutto come spiegare la presenza di questa speciale pneumonite maligna, che per quanto mi resulta non era mai stata osservata in Firenze?

Mi mancano completamente dati positivi per rispondere a tale domanda, e sono purtroppo costretto ad entrar nel campo delle ipotesi. Fra le tante e tanto variate supposizioni, che si fecero in Firenze per cercare di risalire alla causa di questi focolai di pneumonite, ricorderò quella che acquistò maggior credito e che, per quanto in apparenza strana, non si può senz' altro dichiarare invèrosimile.

Si suppose dunque da molti che la infezione potesse essere stata importata da pappagalli arrivati da Genova e provenienti

dall'America; e in appoggio a tale opinione si addusse il fatto che la pneumonite si era sviluppata in alcune famiglie pochi giorni dopo l'arrivo di un pappagallo, e che questo in qualche caso era morto poco prima che la infezione stessa si manifestasse.

In realtà è stato accertato che tale coincidenza si è verificata, e non solo in Firenze ma anche nella vicina città di Prato, dove, da quanto posso giudicare dalla descrizione che me ne è stata fatta, si ebbero casi identici a quelli da me osservati.

Ma è vero altresì che in alcuni casi dalla storia raccolta non risulta che l'individuo colpito dalla infezione avesse avuto prima contatti con pappagalli.

Non è cosa nuova che si siano manifestate infezioni con localizzazioni polmonari determinate da questi animali.

Nel marzo del 1892 si svilupparono a Parigi varii focolai epidemici di una infezione, la quale risultò in modo evidentissimo prodotta da pappagalli provenienti da Buenos-Ayres.

Ecco in breve la storia di questa epidemia.

Due francesi avevan comperato a Buenos-Ayres nel mese di dicembre 1891 cinquecento pappagalli per rivenderli in Francia: un buon numero di questi animali morì durante il viaggio; i superstiti furono spartiti fra i due soci dopo l'arrivo a Parigi, e furon portati in due località differenti della città.

I primi ad ammalare furono i soci stessi, che rimasero colpiti dalla infezione circa un mese dopo il loro arrivo ed a distanza di pochi giorni l'uno dall'altro. Si ammalarono successivamente varie persone appartenenti alle loro famiglie o a famiglie che abitavano il medesimo casamento, e si stabilirono così due centri principali di epidemia, dai quali poi si svilupparono altri focolai secondari nei varii punti ove si sparsero i pappagalli venduti.

Il Dujardin-Beaumetz, in una relazione presentata al Consiglio d'Igiene del Dipartimento della Senna, considerò questa epidemia come una recrudescenza di Grippe infettivo a forma pneumonica.

Nel *Bulletin Médical* del 30 marzo 1892 il Gastou ed il Netter pubblicarono i risultati delle loro ricerche batteriologi-

che sulla infezione: dall'esame degli escrementi e dell'ali dei pappagalli essi non ottennero alcun risultato concludente; invece colle culture e con le inoculazioni nei topi del succo polmonare raccolto alle autopsie di individui morti in seguito all'infezione, essi dimostrarono la presenza in questo succo del diplococco lanceolato capsulato del Fränkel e dello pneumobacillo del Friedländer.

Contemporaneamente a queste ricerche, altre ne venivano eseguite nell'Ospedale di S. Antonio sul sangue e sugli sputi di ammalati: le prime riuscivano negative, le altre invece rivelavano nell'escreato la presenza dello pneumococco.

Nel gennaio del 1893 fu osservata a Parigi un'epidemia uguale alla precedente, determinata da un pappagallo, che era stato comprato da un venditore ambulante e che era morto pochi giorni dopo.

Nella relazione che ne fece il Dujardin-Beaumetz, egli si ricredè dalla opinione che aveva espressa l'anno precedente ed ammise che si potesse trattare di una infezione speciale prodotta dal pappagallo, aggiungendo però che non avrebbe osato di pronunziare un giudizio definitivo finchè non fossero compiute le ricerche batteriologiche.

Frattanto il 24 marzo del 1893, in una seduta del Consiglio d'Igiene, il Nocard annunziava di aver scoperto l'agente patogeno della infezione.

Non avendo potuto procurarsi, morto o vivo, uno dei pappagalli infetti, egli pensò di adoperare per le sue ricerche le ali di quelli che eran morti nel 1892 durante il viaggio, e che seppe essere state conservate dai proprietari.

Disseminò frammenti di midollo osseo disseccato, tolto dalle ali stesse, in diversi terreni di nutrizione, ed ottenne in cultura pura un bacillo che riuscì patogeno per il pappagallo, per il piccione e per altri animali, i quali soccombevano dentro 48 ore.

All'autopsia di questi animali il Nocard trovò costantemente lesioni gravi di setticemia emorragica, e verificò in tutti i visceri la presenza del batterio inoculato. Provò pure a tenere per diverso tempo in una gabbia un pappagallo sano con alcune di quelle ali che gli servivano per le ricerche: l'animale

morì, e presentò all' autopsia le medesime alterazioni, che erano state riscontrate in quelli inoculati.

Questo batterio del Nocard non fu però trovato mai nell' uomo.

Sull' argomento delle infezioni prodotte da pappagalli esiste pure una Tesi di Dottorato, che fu sostenuta a Parigi dal dott. Morange il 29 gennaio scorso.

Il Morange ebbe modo di osservare nel 1894 allo Spedale Necker due casi di questa malattia sviluppatisi in una famiglia subito dopo la morte di un pappagallo comprato pochi giorni avanti.

Alla infezione fu dato dal Morange il nome di *Psittacosi* da ψίτταχος (pappagallo).

Il Morange crede probabile che la infezione primitiva sia dovuta al batterio del Nocard, e che ad essa si aggiunga frequentemente come infezione secondaria quella dovuta allo pneumococco.

Tra i caratteri clinici della *Psittacosi* descritta dal Morange e quelli della epidemia osservata a Firenze esistono certamente non poche differenze, ma è però nel medesimo tempo innegabile che spicca una certa somiglianza tra i quadri clinici dell' una e dell' altra.

Senza stare a riferirne minutamente la descrizione, basterà che io riporti colle medesime parole adoperate dal Morange il riassunto dei caratteri patognomonici della Psittacosi:

Abbattimento, prostrazione estrema, ed al termine di un tempo più o meno lungo di questo stato tifoide, apparizione frequentissima di una pneumonite con o senza brivido iniziale, pneumonite che in generale è causa della morte dello infermo.

Ai risultati ottenuti dal Nocard in rapporto all' etiologia della Psittacosi, mi sembra, a dire il vero, che non si possa attribuire una importanza decisiva.

Conviene infatti osservare che nelle sue ricerche egli si servì soltanto del midollo osseo di ali appartenenti a pappagalli morti già da molti mesi, e che quindi adoperò un materiale, il quale non doveva certamente trovarsi nelle condizioni più adatte per un esame batteriologico.

Oltre a ciò, come ebbi già luogo di dire, non fu mai accertata nell'uomo la presenza del batterio del Nocard, e non sembra neppure, stando almeno a quanto risulta dalla tesi del Morange, che da altri essa sia stata dimostrata nei pappagalli malati.

Una sola volta fu praticata la autopsia di uno di questi animali, morto in seguito alla infezione, ed i suoi visceri furon sottoposti alla indagine batteriologica. Il pappagallo era uno di quelli che i due Francesi già ricordati avevano importato da Buenos-Ayres. Del reperto anatomo-patologico non vien fatta parola; riferisco quindi senz'altro i risultati delle ricerche batteriologiche, come li trovo esposti in una delle osservazioni, che vennero raccolte nell'Ospedale Necker durante la epidemia del 1892, e che il Morange cita alla fine del suo lavoro.

Le culture dal sangue dettero risultato negativo, *quelle dal muco bronco-alveolare dettero invece, in mezzo a colonie abbondanti di un bacillo corto, indeterminato, delle culture non dubbie di pneumococco, benchè in nessun punto questi diplococchi si mostrassero contornati di una capsula chiara, ben manifesta.* (?)

In riassunto, presenza incontestabile dello pneumococco negli alveoli polmonari del pappagallo.

Non fu inoculato che un piccione col parenchima polmonare macerato, e la inoculazione fu fatta nella vena ascellare. L'animale fuggì il quinto giorno, senza aver presentato fino allora niente di speciale.

Dai risultati non troppo chiari di queste ricerche, che in verità non possono dirsi complete, sembrerebbe adunque che nel polmone del pappagallo esistesse il diplococco della pneumonite associato ad un altro batterio, la cui specie non fu determinata, ma che ad ogni modo avrebbe presentato contro l'identità col batterio del Nocard la proprietà di non esser patogeno per il piccione. Infatti il bacillo descritto dal Nocard, inoculato nelle vene del pappagallo, del piccione e di altri animali, ne produceva la morte al massimo dopo 48 ore, mentre il piccione inoculato in questo caso era sempre sano dopo cinque giorni.

Tengo a dichiarare che con queste mie osservazioni non ho

inteso di negare le conclusioni, a cui venne il Morange nella sua tesi e tanto meno di escludere che la Psittacosi possa, come infezione speciale, costituire una entità morbosa; mi sembra però che tale ipotesi non sia finora punto dimostrata. Ad ogni modo, anche accettandola, rimarrebbe a risolvere se la *Psittacosi* rappresenti una infezione primitiva determinata da un agente speciale, a cui si aggiunge secondariamente la infezione diplococcica, oppure se sia il diplococco, che, trasmesso direttamente dal pappagallo all'uomo, determina da solo la malattia.

Il Dujardin-Beaumetz nella sua prima relazione, considerando la epidemia come una recrudescenza di grippe infettivo a forma pneumonica, parve mostrarsi favorevole alla seconda ipotesi, ed è innegabile che in appoggio a questa sembrano stare anche i reperti delle indagini batteriologiche praticate fino ad ora in Francia dal Netter e dagli altri.

Se poi si suppone che la epidemia verificatasi a Firenze sia stata, come quella di Parigi, determinata dai pappagalli, allora in favore della ipotesi stessa potrei aggiungere i resultati già esposti delle mie ricerche fatte sul cadavere e quelli che il Dott. Silvestrini ottenne da ricerche fatte durante la vita.

Mi sembra inutile di insistere sulla questione, e torno a ripetere che nessun giudizio posso arrischiare, non essendo riuscito in nessun modo a procurarmi uno dei pappagalli supposti trasmissori della malattia. È stata mia intenzione solo il mostrare come l'ipotesi diffusa in Firenze che l'epidemia di pneumoniti avesse relazione con una malattia dei pappagalli, non fosse poi così strana da doverla senz'altro respingere. Mi è bastato quindi di aver messo in evidenza che altre volte è stato osservato un rapporto tra i pappagalli e l'insorgere in modo epidemico di una infezione, la quale, pur presentando delle diversità nei caratteri clinici da quella osservata in Firenze, ha dato quasi costantemente localizzazioni polmonari, e che in essa le ricerche batteriologiche hanno dimostrato la presenza del diplococco lanceolato capsulato.

Laboratorio di Fisiologia di Firenze, diretto dal Prof. G. Fano.

SOPRA

ALCUNE MODIFICAZIONI DEGLI ERITROCITI

IN SEGUITO

AD INIEZIONI ENDOVENOSE DI ALBUMOSI-PEPTONE

DEL

DOTT. FILIPPO BOTTAZZI

Aiuto.

Il prof. Fano,[1] per alcune ricerche fatte parecchi anni fa, fu in grado di affermare che il peptone iniettato in soluzione nel sangue viene ad essere disidratato in globulina per opera dei globuli rossi, i quali assimilandoselo temporaneamente aumenterebbero anche di peso specifico; così egli si spiegava la scomparsa di quella sostanza dal sangue pochi istanti dopo l'iniezione.

Una modificazione della albumosi, in un senso affatto contrario, e cioè di una progressiva metamorfosi verso lo stato di peptone vero, fu osservata dal Neumeister[2] nel sangue di cane; ma il resultato, secondo quest'autore, sarebbe sempre il medesimo, ossia l'eliminazione per i normali emuntori per i quali il sangue ordinariamente si libera di tutte le sostanze tossiche o estranee alla sua normale composizione. Egli infatti ritrovava sempre nell'orina emessa dopo l'iniezione le albumosi e il peptone.

---

[1] Fano, *Di una nuova funzione dei corpuscoli rossi del sangue.* (Lo Sperimentale, settembre-ottobre 1882.)

[2] *Zeitschr. f. Biol.*, Bd. XXIV, 1888.

Un'alterazione notevole avrebbe inoltre osservato il Botkin,[1] a carico dei leucociti, sia in seguito ad iniezioni di albumosi-peptone, sia per l'azione *in vitro* e alla temperatura del corpo di queste sostanze su quegli elementi cellulari del sangue: esse produrrebbero una notevole leucocitolisi.

I lavori del Fano e del Botkin mi spinsero a ricercare se con altri mezzi era possibile mettere in evidenza delle modificazioni degli eritrociti in condizioni simili.

Lasciando da parte la questione di una qualsiasi trasformazione delle albumosi e del peptone nel senso indicato dall'uno o dall'altro dei due primi osservatori, come estranea alle mie ricerche, si ha ragione di pensare che gli elementi morfologici del sangue non rimangano indifferenti in presenza di quelle sostanze, sia per l'aumento di peso specifico delle emazie, osservato dal Fano, sia per l'azione citolitica osservata dal Botkin.

Quest'ultima però non può essere accettata senza qualche riserva. Si sa, infatti, che la sostanza che in commercio va col nome di peptone Witte, e che il Botkin adoperava nelle sue ricerche, è un miscuglio di albumosi e di peptone vero, il quale molto probabilmente contiene delle tracce di pepsina, e che la sua soluzione ha reazione fortemente acida. Potrebbe darsi, per ciò, che l'azione citolitica osservata dal Botkin fosse null'altro che una vera digestione dei leucociti, analoga a quella constatata dall'Albertoni[2] in seguito alle iniezioni endovenose di tripsina. Se non che a me non fu mai dato di constatare una scomparsa costante dello strato dei leucociti, o una costante diminuzione di esso, nei tubi in cui centrifugavo il sangue, dopo l'iniezione della soluzione di albumosi.

Anch'io ho notato che alcune volte i leucociti nei due tubi contenenti il sangue normale e il sangue peptonico, si presentavano in quantità approssimativamente uguale, o in quantità più o meno scarsa; ma mi spiego facilmente queste variazioni

---

[1] Botkin, *Ueber die Löslichkeit der weissen Blutkörperchen in Peptonlösungen.* (Virchow's Arch., Bd. 137, pag. 476.)

[2] Albertoni, *Azione della pancreatina sul sangue.* (Lo Sperimentale, 1878.)

col grave abbassamento della pressione sanguigna che tiene dietro all'iniezione di albumosi, e pel quale può esser menomata la quantità percentuale dei leucociti nel sangue estratto dall'organismo.

***

Per studiare le eventuali modificazioni delle emazie, alle quali ho accennato, ho saggiato la resistenza[1] loro a cedere l'emoglobina e ho determinato il loro contenuto percentuale in N^2 e il residuo secco della poltiglia corpuscolare ottenuta con la centrifugazione prolungata del sangue ossalatato.

In alcuni casi ho anche determinato il residuo secco del sangue e del siero.

In tutte le esperienze mi servii di cani. Il peptone di Grübler o di Merk, finamente polverizzato, era sciolto a caldo in una soluzione fisiologica di NaCl; questa era neutralizzata con carbonato sodico o no, e iniettata assai lentamente alla temperatura del corpo.

I. — Resistenza delle emazie.

Esperienza I. — 19 maggio 1894. — A un cane robusto s'inietta gr. 0,4 di peptone per chilogramma di peso del corpo. Il sangue estratto dopo l'iniezione non coagula subito.

Sangue normale: Resistenza massima = 0,40
» minima = 0,54.

10 minuti dopo l'iniezione:

Resistenza massima = 0,40–0,42
» minima = 0,54.

Un'ora dopo l'iniezione:

Resistenza massima = 0,38–0,40
» minima = 0,54.

Due ore dopo l'iniezione:

Resistenza massima = 0,38–0,40
» minima = 0,54.

[1] Per il metodo, veggasi: Bottazzi, *La milza come organo emocatatonistico.* (Lo Sperimentale, 1894.)

[2] Per il metodo, veggasi: *Ricerche sul metabolismo dei corpuscoli rossi del sangue.* (In corso di pubblicazione nell'*Archivio per scienze mediche.*)

Esperienza II. — 23 maggio 1894. — Cagna giovane, di pelo nero, robusta. Iniezione di gr. 0,3 di peptone sciolto in soluzione fisiologica di NaCl e non neutralizzato. L'animale cade in profonda narcosi. Il sangue estratto dopo l'iniezione coagula più tardi del sangue normale.

Sangue normale: Resistenza massima = 0,38
» minima = 0,56.

10 minuti dopo l'iniezione:

Resistenza massima = 0,40
» minima = 0,58.

20 minuti dopo l'iniezione:

Resistenza massima = 0,38-0,40
» minima = 0,54.

30 minuti dopo l'iniezione:

Resistenza massima = 0.36-0,38
» minima = 0,54.

Esperienza III. — 10 giugno 1894. — Cane adulto, in ottime condizioni di nutrizione. Iniezione di gr. 0,5 di peptone per chilogramma di peso, sciolto in soluzione fisiologica di NaCl. Il sangue è reso incoagulabile.

Sangue normale: Resistenza massima = 0,40
» minima = 0,56.

15 minuti dopo l'iniezione:

Resistenza massima = 0,40
» minima = 0.58.

Un'ora dopo l'iniezione:

Resistenza massima = 0.38-0.40
» minima = 0,56.

Ho voluto ripetere al principio di quest'anno, quando mi accingevo a studiare il contenuto acquoso e azotato dei globuli rossi, ancora una volta le esperienze sull'isotonia, con un'altra qualità di peptone avuto dalla casa Merk. Ecco qualche risultato:

Esperienza IV. — 5 gennaio 1895. — Piccolo cane magro, ma sano. Iniezione di gr. 0,3 di peptone per chilogramma di peso. Il sangue, dopo l'iniezione, coagula quasi subito dopo l'estrazione.

Sangue normale: Resistenza massima = 0.40
» minima = 0.56.

5 minuti dopo l' iniezione:

Resistenza massima = 0,40
» minima = 0,56.

Esperienza V. — 18 gennaio 1895. — Grosso cane adulto, del peso di kgr. 22. Iniezione di gr. 0,6 di peptone Merk, sciolto in soluzione fisiologica di NaCl e neutralizzato con Na^2CO^3. Il sangue non coagula.

Sangue normale: Resistenza massima = 0,38–0,40
» minima = 0,54.

6 minuti dopo l' iniezione:

Resistenza massima = 0,40
» minima = 0,54.

Come si vede dalle esperienze riferite, le iniezioni di albumosi-peptone nel sangue dei cani non alterano considerevolmente la resistenza delle emazie a cedere la loro emoglobina. Se si vuole, però, tenere anche conto delle lievi oscillazioni osservate, si nota che, subito dopo l'iniezione si verifica una leggerissima diminuzione, non costante, e qualche ora dopo un leggerissimo aumento, anch'esso non costante e certamente passeggero, della resistenza anzidetta.

II. — Modificazioni del contenuto acquoso e azotato delle emazie.

Esperienza I. — Iniezione di gr. 0,3 di peptone per chilogramma di peso del corpo, sciolto in soluzione 0,7 % di NaCl. La soluzione è acida. Il sangue estratto in seguito all' iniezione coagula pochi minuti dopo.

Sangue normale:

gr. 0,6654 di globuli rossi umidi dettero gr. 5,659 % di N;
gr. 4,4902 di sangue dettero un residuo secco di gr. 22,65 %;
gr. 5,075 di siero dettero un residuo secco di gr. 7,799 %.

20 minuti dopo l' iniezione:

gr. 0,723 di globuli rossi umidi dettero gr. 5,912 % di N;
gr. 3,1998 di sangue dettero un residuo secco di gr. 22,51 %;
gr. 2,7826 di siero dettero un residuo secco di gr. 7,52 %.

Esperienza II. — Medesimo cane. Iniezione di soluzione di peptone, come nell'esperienza precedente, fatta 6 giorni dopo. Il sangue coagula, ma un po' lentamente.

Sangue normale:

gr. 0,7218 di globuli rossi dettero gr. 5,605 % di N;
gr. 2,8979 di sangue dettero un residuo secco di gr. 21,0 %;
gr. 3,3796 di siero dettero un residuo secco di gr. 7,59 %.

35 minuti dopo l'iniezione:

gr. 0,5656 di globuli rossi umidi dettero gr. 5,2 % di N (?);
gr. 3,1492 di sangue dettero un residuo secco di gr. 20,55 %;
gr. 2,998 di siero dettero un residuo secco di gr. 6,94 %.

Esperienza III. — Medesimo animale. Iniezione di soluzione di peptone come nelle esperienze precedenti, fatta 10 giorni dopo la seconda.

Sangue normale:

gr. 0,796 di globuli rossi umidi dettero gr. 5,47 % di N;
gr. 2,2158 di sangue dettero un residuo secco di gr. 19,75 %;
gr. 1,8332 di siero dettero un residuo secco di gr. 7,413 %.

Circa 30 minuti dopo l'iniezione:

gr. 0,7728 di globuli rossi umidi dettero gr. 5,308 % di N;
gr. 1,5248 di sangue dettero un residuo secco di gr. 18,89 %;
gr. 4,0318 di siero dettero un residuo secco di gr. 6,476 %.

Esperienza IV. — Cagna adulta, piccola. Iniezione di gr. 0,6 di peptone per chilogramma di peso del corpo. La soluzione è acida. Il sangue estratto dopo l'iniezione non coagula.

Sangue normale:

gr. 0,488 di globuli rossi dettero gr. 5,4508 % di N;
gr. 1,2418 di globuli rossi umidi dettero gr. 0,4385 di residuo secco, ossia gr. 35,311 %;
gr. 2,9404 di sangue dettero un residuo secco di gr. 23,194 %;
gr. 3,3886 di siero dettero un residuo secco di gr. 7,39 %.

5 minuti dopo l'iniezione:

gr. 0,7112 di globuli rossi umidi dettero gr. 5,689 % di N;
gr. 1,8807 di globuli rossi umidi di plasma dettero un residuo secco di gr. 0,6773, ossia di gr. 36,013 %;
gr. 2,9782 di sangue dettero un residuo secco di gr. 24,6 %;
gr. 3,6067 di siero dettero un residuo secco di gr. 6,564 %.

Esperienza V. — Cane grosso, adulto. Iniezione di soluzione di peptone come nell' esperienza precedente.

Sangue normale:

gr. 2,1562 di globuli rossi umidi di plasma dettero un residuo secco di gr. 0,765, ossia di gr. 35,479 %;

gr. 2,1917 di sangue dettero un residuo secco di gr. 20,335 %;

gr. 4,4686 di siero dettero un residuo secco di gr. 7,264 %.

7 minuti dopo l' iniezione:

gr. 1,6838 di globuli rossi umidi di plasma dettero un residuo secco di gr. 0,597, ossia di gr. 35,456 %;

gr. 2,3863 di sangue dettero un residuo secco di gr. 19,696 %;

gr. 3,9901 di siero dettero un residuo secco di gr. 6,354 %.

Esperienza VI. — Iniezione di gr. 0,45 di peptone per chilogramma di peso del corpo. Si neutralizza la soluzione con carbonato sodico. Il sangue non coagula.

Sangue normale:

gr. 0,5817 di globuli rossi umidi dettero gr. 5,583 % di N;

gr. 1,1498 di globuli rossi umidi di plasma dettero un residuo secco di gr. 0,4058, ossia di gr. 35,29 %.

5 minuti dopo l' iniezione:

gr. 0,5487 di globuli rossi umidi dettero gr. 5,8684 % di N;

gr. 0,9646 di globuli rossi umidi di plasma dettero un residuo secco di gr. 0,3519, ossia di gr. 36,48 %.

Esperienza VII. — Cagna che digiuna da 15 giorni. Iniezione di peptone. gr. 0,6 per chilogramma di peso del corpo. La soluzione è neutralizzata con carbonato sodico. Il sangue non coagula.

Sangue normale al 15° giorno di digiuno:

gr. 0,3836 di globuli rossi umidi dettero gr. 5,255 % di N;

gr. 0,7849 di globuli rossi umidi di plasma dettero un residuo secco di gr. 0,2588, ossia di gr. 32,9 %.

8 minuti dopo l' iniezione:

gr. 0,4658 di globuli rossi umidi dettero gr. 5,377 % di N;

gr. 0,9293 di globuli rossi umidi di plasma dettero un residuo secco di gr. 0,3105, ossia di gr. 33,41 %.

Esperienza VIII. — Cane anemizzato con salassi ripetuti. Iniezione di gr. 0,5 di peptone per chilogramma di peso del corpo.

Sangue normale:

gr. 1,5051 di sangue dettero un residuo secco di gr. 18,82 %.

12 minuti dopo l' iniezione:

gr. 1,3536 di sangue dettero un residuo secco di gr. 17,66 %.

Dalle esperienze riferite risulta:

1° che, nel maggior numero dei casi, il contenuto percentuale in N dei globuli rossi del sangue aumenta dopo l'iniezione intravenosa di soluzione di albumosi-peptone, indipendentemente dalla reazione acida o neutra della medesima e dalla quantità di sostanza iniettata;

2° che, contemporaneamente, per lo più, aumenta anche il residuo secco delle emazie;

3° che, viceversa, il residuo secco del sangue *in toto* e del siero diminuisce, evidentemente in conseguenza dell'ingresso nel circolo di linfa, cagionato dall'abbassarsi della pressione endovasale;

4° che tali fatti si osservano, purchè si esamini il sangue non più tardi di otto o dieci minuti dopo l'iniezione del peptone. (Nei primi tre esperimenti si ebbero risultati variabili o contradittori perchè il sangue fu esaminato 20-35 minuti dopo l'iniezione).

*
* *

In base a questi risultati mi pare si possa affermare che, con molta probabilità, le albumosi e il peptone pervenuti nel sangue vengano temporaneamente incorporati dai corpuscoli rossi, onde aumenta il loro contenuto azotato e il residuo secco.

Che di ciò siano capaci solamente le emazie affatto normali, sembrano mostrare tanto le esperienze del prof. Fano, il quale trovò che il peptone non scompariva immediatamente dal sangue intossicato con CO, quanto la mia esperienza fatta nella cagna a digiuno da molti giorni, in cui l'aumento dell'N $^0/_0$ fu insignificante. Tutto ciò fa anche pensare che qui non si tratti soltanto di un fenomeno di nutrizione, da parte delle emazie, ma anche, per chi rammenta la considerevole tossicità delle albumosi, di una azione di difesa esercitata dalle emazie, che sarebbe interessante di poter constatare anche per altre sostanze riconosciute come tossiche per l'organismo animale.

Laboratorio della Clinica psichiatrica di Palermo. **Prof. E. Tanzi.**

SULLE
MODIFICAZIONI DELLE CELLULE NERVOSE
NEI DIVERSI STATI FUNZIONALI

RICERCHE

DEL DOTT. E. LUGARO

Assistente della Clinica psichiatrica nel R. Istituto di Studî Superiori in Firenze.

Da fatti ben noti che riguardano la struttura intima degli elementi anatomici, è oramai pienamente legittimata l'induzione che ad ogni stato di attività di un elemento debbano corrispondere particolari modalità della sua struttura nel senso più largo: organico, fisico, chimico. In quei tessuti dove si hanno ben distinte vicende di attività e di riposo, e riesce facile esaminare gli elementi nell'una e nell'altra fase, sono state osservate le particolarità corrispondenti: così nel tessuto muscolare e negli epitelî ghiandolari. Anche il tessuto nervoso è stato ripetutamente sottoposto a tentativi.

Non occorre dire di quanta importanza sarebbe per la fisiologia non solo della cellula nervosa, ma della cellula in generale, la conoscenza delle modificazioni che corrispondono ad attività sì complesse e svariate, quali sono quelle che si svolgono nelle cellule nervose. Anche da un punto di vista relativamente pratico, la questione assume una importanza notevolissima, poichè la conoscenza delle modificazioni funzionali ci aprirebbe tutto un campo di ricerche nuove sulle condizioni che determinano quelle affezioni del sistema nervoso che con espressione assai impropria sono dette *sine materia.* Così pure negli studî farmacologici riguardanti il sistema nervoso, in tutti i casi in cui

sono ignote o controverse la sede e la natura d'azione, potrebbe valere a determinarle con tutta sicurezza la verifica di modificazioni funzionali con significato noto negli elementi istologici.

Le ricerche sinora fatte hanno dato risultati tuttavia incerti e persino contraddittorî, anche per la ragione che i varî sperimentatori non ebbero tutti di mira gli stessi caratteri, ma si fermarono di preferenza ora sulla colorazione del protoplasma, ora sulle alterazioni volumetriche del corpo cellulare, ora sul contegno del nucleo, ora sugli spostamenti veri o supposti del nucleolo.

Fu presa in considerazione con particolare interesse la colorabilità del protoplasma. Sottoponendo a varie reazioni le cellule dei ganglî spinali e del ganglio di Gasser, Max Flesch [1] riscontrò spiccate differenze di tingibilità, per cui distinse: cellule *cromofile* e cellule *cromofobe*, e attribuì la diversa affinità pei colori a differenti proprietà chimiche delle cellule in rapporto o con diverse funzioni (loc. cit.) o con diversi stati funzionali.[2]

Contro la prima delle due possibilità ammesse dal Flesch, il Nissl sostiene la seconda. Per lui i diversi gradi di tingibilità sono da attribuirsi molto probabilmente ai due diversi stati di attività o di riposo.

Il Nissl, come è noto, ravvisa nel protoplasma cellulare, per mezzo dei suoi mezzi di colorazione, parti diverse per diversa tingibilità, una più o meno fortemente tingibile in forma di granuli, zolle, fusi, filamenti, maglie, una per nulla tingibile situata negli interstizi dell'altra. A seconda della maggiore o minore densità cromatica, determinata dalla maggiore o minor grandezza e distanza delle zolle cromatiche, tra le cellule della medesima struttura si riscontrano elementi chiari, elementi oscuri ed elementi di media chiarezza costituenti tutti i passaggi tra i due estremi. [3]

---

[1] M. Flesch, *Structurverschiedenheiten der Ganglienzellen in Spinalganglien.* (Tagebl. der 57 Vers. deutsch. Naturf. u. Aerzte in Magdeburg, n. 4, S. 196, 1884.)

[2] M. Flesch, *Bemerkungen über die Structur der Ganglienzellen.* (Neurol. Centralbl., 1886.)

[3] F. Nissl, *Mittheilungen zur Anatomie der Nervenzelle.* (Allgem. Zeitschr. f. Psych., Bd. 50, H. 1-2, 1894.) — *Ueber Rosin's neue Färbemethode etc.* (Neurol. Centralbl., 1894, n. 3-4.) — *Ueber die sogenannte Granula der Nervenzellen.* (Neurol. Centralbl., 1894, n. 19, 21, 22.)

Le proporzioni numeriche tra gli elementi in ordine alla intensità di colorito sono estremamente variabili; però il Nissl, avendo eccitato con la corrente faradica il nucleo d'origine del facciale, vi osservò preponderanza delle cellule oscure.[1] Questo fatto mostra come sia possibile che i vari gradi di tingibilità della cellula dipendano da stati funzionali diversi. Le cellule in istato di relativo riposo sarebbero quelle che riescono colorate debolmente od *apyknomorfe;* le cellule in istato di fatica sarebbero quelle che presentano una massima densità di colorazione o *pyknomorfe.* Tra i due estremi rimarrebbe il posto per uno stato intermedio di cellule *parapyknomorfe.* Secondo Nissl, le cellule in istato pyknomorfo, e perciò affaticate, sono in generale relativamente più piccole.[2]

Anche il Vas,[3] studiando gli effetti dell'eccitazione nelle cellule del simpatico, aveva osservato un aumento della sostanza cromatica, ma di lieve grado. Però non aveva posto alcun rapporto tra la quantità di sostanza cromatica e lo stato cromofilo o cromofobo delle cellule. Il Vas anzi ritiene che il metodo di Nissl, senza alcun riguardo alla condizione chimica del corpo cellulare, tingendo e mettendo in evidenza in ogni cellula sana solo la tessitura cromatinica, non permette la distinzione delle cellule cromofile dalle cromofobe.

L'Hodge[4] invece trovò che il protoplasma delle cellule nervose, eccitate colla corrente faradica o stancate naturalmente, si tinge più debolmente. Con quest'ultime osservazioni sta in accordo una supposizione del Ramon y Cajal.[5] Questi notò che lo stato cromofilo è più comune nelle cellule a cilindrasse lungo che in quelle a cilindrasse breve. Però non respinge assolutamente l'idea che queste differenze dipendano dal diverso

---

[1] F. Nissl, *Ueber die Nomenclatur in der Nervenzellenanatomie und ihre nächsten Ziele.* (Neurol. Centralbl., n. 2-3, 1895, S. 107.)

[2] Loc. cit.

[3] Fr. Vas, *Studien über den Bau des Cromatins in den sympathischen Ganglienzellen.* (Arch. f. mikr. Anat., Bd. 40, 1892.)

[4] C. F. Hodge, *Centralbl. f. Phys.*, 1889 e 1891, Bd. III e V. — *Journal of Morphology*, vol. VII, 1892.

[5] S. Ramon y Cajal, *Estructura del Asta de Ammon y Fascia dentata.* (Annales de la Soc. Esp. de Hist. Nat., tomo XXII, 1893, pag. 107-108.)

stato funzionale in cui la morte sorprese le varie cellule. Nota anzi che nelle cellule cromofobe il protoplasma si presenta più retratto che nelle cromofile e, con ogni riserva, fa notare che questa retrazione potrebbe attribuirsi al consumo di sostanze albuminoidi cagionato dall' attività cellulare. Sarebbero quindi le cellule scolorate e relativamente più piccole quelle che si trovano in istato di fatica.

Non minori contraddizioni che riguardo alla colorabilità del protoplasma si riscontrano riguardo alle dimensioni del corpo cellulare. Notammo già come il Nissl, osservando una minor grandezza relativa nelle cellule cromofile e facendo dipendere lo stato cromofilo (*pyknomorfo* secondo la sua terminologia) dall' attività cellulare, venga implicitamente ad ammettere che il lavorìo che si svolge nel protoplasma della cellula è accompagnato da un impiccolimento del corpo cellulare. Notammo pure che il Ramon trova invece più raggrinzate le cellule cromofobe. Il Flesch (l. c.) alla sua volta aveva osservato che le cellule cromofobe dei gangli spinali eran quelle che ricolmavano del tutto la loro capsula endoteliale e che ciò non avveniva per le cromofile. Il Vas (loc. cit.) intanto nelle sue esperienze sul simpatico, in seguito ad una eccitazione debole di un quarto d'ora, trovò un ingrandimento del corpo cellulare di circa un terzo.

Al contrario l' Hodge (loc. cit.) nei gangli spinali del gatto eccitati per parecchie ore con correnti deboli e nei centri nervosi di mammiferi ed uccelli in stato di fatica, osservò un raggrinzamento del protoplasma del corpo cellulare e la presenza di vacuoli; recentemente inoltre confermò i suoi risultati riguardanti l'eccitazione elettrica coll' osservazione diretta della cellula vivente. [1]

Pure direttamente, in alcune cellule poste nel terzo anteriore del segmento posteriore (cervello) del ganglio esofageo superiore della *Leptodora hyalina*, Wiedersheim osservò dei movimenti ameboidi. [2]

---

[1] *Journal of Morphology*, IX, 3, 1894.

[2] R. Wiedersheim, *Bewegungserscheinungen im Gehirn von Leptodora hyalina*. (Anat. Anz. Jahrg. V, 1890, n. 23.)

Riguardo al nucleo, si hanno risultati analoghi a quelli avuti sul corpo cellulare. Korybutt-Daskievicz [1] nel midollo spinale della rana ne osservò l'aumento di volume provocato dall'attività.

Anche Vas (loc. cit.) osservò che il nucleo diventava turgido e che inoltre si portava verso la periferia della cellula sporgendo perfino dal contorno di questa. Hodge (loc. cit.) invece trovò i nuclei raggrinzati, ed anche Nissl considera i nuclei delle cellule oscure e più piccole e perciò in istato di attività come più piccoli, di forma ovale, con un reticolo nucleare più fitto e con succo nucleare più scarso.[2]

Anche nel nucleolo sono stati osservati dei fenomeni che esprimerebbero lo stato di attività della cellula. Swierczewsky e Tomsa [3] in cellule gangliari di rana videro direttamente movimenti del nucleolo. E Freud [4] nelle cellule gangliari del gambero di fiume osservò entro al nucleo corpuscoli di forma diversa che presentavano cambiamenti di forma e di posizione.

Il Magini [5] constatò che nelle grandi cellule nervose del lobo elettrico della torpedine adulta, vivisezionata, il nucleo è senza eccezione eccentrico e orientato verso il prolungamento nervoso, e il nucleolo talmente spostato dalla sua posizione centrale di riposo da trovarsi sempre in contatto colla superficie interna della membrana del nucleo, la quale perciò si trova sovente sollevata. Se invece la torpedine è lasciata morire tranquillamente fuori dell'acqua, i nucleoli si presentano al centro dei nuclei o in posizione più o meno eccentrica, ma non mai così spiccatamente da toccare la membrana del nucleo, nè così regolarmente da disporsi tutti quanti verso il prolungamento

---

[1] B. Korybutt Daszkievicz, *Wird der thätige Zustand des Centralnervensystems von mikroskopisch wahrzunehmenden Veränderungen begleitet?* (Arch. f. mikr. Anat., Bd. XXXIII.)

[2] *Neur. Centr.*, 1894, n. 3, S. 103.

[3] Citati da Vas, loc. cit.

[4] Citato da Obersteiner, *Introduzione allo studio degli organi nervosi centrali ecc.*, pag. 142.

[5] G. Magini, *L'orientation des nucléoles des cellules nerveuses motrices dans le lobe électrique de la torpille à l'état de repos et à l'état d'excitation.* (Arch. ital. de Biol., T. XXII, F. II, 1894.)

nervoso. Nelle cellule della torpedine giovane, non ancora attive, il nucleolo è centrale.

Anche in altri organi centrali variamente eccitati con la corrente faradica o con la stricnina, Magini[1] osservò spostamenti eccentrici del nucleolo. Su questi fatti elevò un'ipotesi: l'eccitamento produce uno spostamento del nucleolo verso il prolungamento nervoso della cellula, e per questo spostamento avviene una certa compressione sul punto di origine delle fibre assili in modo da eccitarle meccanicamente. Così l'impulso psicomotorio potrebbe considerarsi come un effetto dell'eccitazione meccanica dovuta allo spostamento del nucleolo.

*
* *

Da quanto si è esposto si scorge che, se da un canto i risultati ottenuti sono diversi e in parte contraddittori, si tratta d'altra parta di osservazioni isolate su singoli caratteri cellulari, o di esperimenti condotti diversamente e su materiale diverso, sicchè la contraddittorietà di resultati può non dipender tutta da errori d'osservazione. I pochi sperimentatori si son limitati a stabilire un confronto tra due stati vagamente diversi, producendo i loro eccitamenti in condizioni di durata e di intensità abbastanza simili fra di loro o addirittura in una sola (Nissl, Vas), e non variarono gli esperimenti tanto da poter ricavare la conclusione da un insieme di fatti esattamente graduati e coordinati tra loro. Inoltre, se si eccettua l'Hodge che nelle sue esperienze mirava decisamente ad ottenere la fatica degli elementi nervosi, non si è cercato quali tra gli effetti dell'eccitazione fossero segni dell'attività cellulare, e quali invece fossero segni della fatica. Persino la distinzione tra lo stato di attività e di riposo fu fatta con mezzi inadeguati allo scopo, e che sarebbero piuttosto idonei ad un altro confronto, quello tra elementi in istato di attività normale ed elementi sovreccitati o stanchi.

Tra lo stato di attività di un elemento in condizioni normali e quello di un elemento affaticato deve esservi senza dub-

---

[1] G. Magini, *La diversa ubicazione del carioplasma e del nucleolo nella cellula nervosa motrice.* (Rendic. della R. Acc. dei Lincei, vol. VI, 1° sem., 1890, fasc. 10.)

bio una differenza notevolissima ed anche un parziale contrasto. Mentre il primo elemento, ricco di riserve dinamiche, reagisce con pieno vigore anche a stimoli deboli, l'altro, che ha consumato le sue forze, reagisce a stento e tende piuttosto a indirizzare la propria attività alla ricostituzione delle proprie perdite. È assai verosimile che a questi due stati diversi corrispondano espressioni anatomiche diverse, e che quindi la fatica abbia contrassegni diversi dall'attività. Nei muscoli infatti la fatica determina modificazioni speciali (scomparsa delle striature dei singoli segmenti fibrillari, ingrossamento dei sarcosomi),[1] che non si osservano nei muscoli non affaticati per quanto in attività.

Mosso da queste considerazioni, ho ripreso, variandole opportunamente, le esperienze del Vas sul ganglio cervicale superiore del simpatico, sia perchè i risultati ottenuti dal Vas con la miglior tecnica di colorazione del protoplasma nervoso, quella del Nissl, abbracciano varî caratteri della cellula, sia perchè le condizioni di esperimento sono eccezionalmente favorevoli, potendosi agire nello stesso animale su organi simmetrici e indipendenti. Con tale procedimento, tenendo conto di tutte le variazioni cellulari che erano suscettibili d'osservazione, variando la durata e l'intensità degli stimoli, e affidando l'apprezzamento di certe modificazioni ad un metodo indipendente da ogni subiettività, ho potuto non solo verificare un numero di fatti abbastanza costanti e coerenti, ma, in conformità alle previsioni, mi riescì di spiegare e quindi di togliere almeno una parte delle contraddizioni esposte più sopra.

Recentemente anche G. Mann[2] riprese le esperienze di Vas sul simpatico e ne istituì delle nuove sulla retina del cane, collo scopo di trovare la ragione del contrasto tra i resultati di Vas e quelli di Hodge. I risultati a cui venne e che coincidono solo in parte coi miei sono i seguenti: 1. Durante il riposo si accu-

---

[1] V. Henry M. Bernard, *On the Relations of the isotropous to the anisotropous Layers in striped Muscles.* (Zool. Jahrb. Abth. f. Anat., vol. VII, 1894.)— Citato in Max Verworn, *Allgem. Physiol.*, Jena, 1895, S. 150.

[2] G. Mann, *Histological changes induced in sympathetic, motor and sensory nerve cells by functional activity.* (Journal of anatomy and physiology, 1894, XXIX.) Riferito nel *Neurologisches Centralblatt*, n. 9, 1° maggio 1895.

mula la sostanza cromatica nelle cellule nervose e viene poi consumata nell'attività; 2. l'attività è accompagnata da un ingrossamento del corpo cellulare, dei nuclei e dei nucleoli nelle cellule simpatiche, motrici e sensitive; 3. la fatica della cellula nervosa è accompagnata da raggrinzamento del nucleo e verosimilmente anche della cellula e dalla formazione di una sostanza colorantesi diffusamente sul nucleo.

È notevole il contrasto tra i segni dell'attività e quelli della fatica, contrasto che appare ancora più spiccato e completo dai miei risultati.

***

Il Vas (loc. cit.) sperimentò su conigli eccitando il simpatico a 3 cm. al disotto del g. cerv. sup. con corrente faradica debole (dist. dei rocchetti 15 cm.) per la durata di 15'. Dissecato il ganglio eccitato e quello del lato opposto e fattine dei preparati colla colorazione di Nissl (fissazione in alcool, colorazione con rosso Magenta), osservò i fatti seguenti, cui più sopra brevemente accennammo.

Il nucleo delle cellule eccitate era notevolmente più grosso, come gonfiato, aveva abbandonato il suo posto nell'interno della cellula e si era portato decisamente alla periferia. In alcune cellule questa tendenza era così pronunciata, che il contorno della cellula, spinto dal nucleo, faceva una lieve sporgenza. In alcuni punti si osservava che un segmento del nucleo cellulare oltrepassava la periferia della cellula. In nessun caso però i nuclei erano totalmente fuoriusciti.

Il corpo cellulare appariva ingrossato di circa un terzo. La sostanza cromatica del protoplasma cellulare era un po' più abbondante, ma modificata nella sua distribuzione; si osservava cioè una notevole povertà od anche una mancanza assoluta di essa in prossimità del nucleo; v'era invece accumulo di granuli cromatici alla periferia, in modo da risultarne un grosso anello a grossi granuli. I detti fenomeni per cause non analizzabili erano in alcuni punti assai più pronunciati, in altri più debolmente. Il Vas ritiene però verosimile che l'eccitamento fisiologico non porti mutamenti di sì alto grado.

Da questa esperienza del Vas non parmi che si possa de-

sumere quale sia l'espressione anatomica dello stato di attività in confronto a quello di riposo, ma solo si possano notare le differenze tra cellule prese in istato di attività normale e per breve tempo sovreccitate ed altre che hanno subito un eccitamento abnorme protratto per un quarto d'ora.

Certamente il ganglio asportato colla vivisezione e fissato in alcool non può trovarsi in istato di riposo. Anzitutto è da notare che per le cellule nervose del simpatico, la cui funzione è continua, non può ammettersi una condizione fisiologica di assoluto riposo, ma solo un variabile grado di attività. Quest'attività normale, che deve sempre riscontrarsi nel ganglio vivente, è aumentata poi dagli eccitamenti meccanici nell'atto della dissezione. Infine è a ritenere che la immersione di un protoplasma vivente nell'alcool assoluto determini in esso prima della fissazione un eccitamento energico per quanto breve, e che quindi i caratteri delle cellule nervose tolte dal vivo e fissate in alcool, siano quelli delle cellule in istato attivo. Essendo queste condizioni pari pei due gangli, ogni differenza può solo attribuirsi al maggior lavoro che uno dei due, quello eccitato per un quarto d'ora, ha messo in opera in confronto all'altro.

Invero il quesito di isolare delle cellule nervose in riposo e di fissarle adeguatamente senza alterarne lo stato, si presenta pressochè insolubile. Una condizione che può considerarsi analoga, se non del tutto identica a quella di riposo, si ottiene colla lenta morte dell'elemento. Uccidendo rapidamente per cloroformio l'animale e togliendo il ganglio solo parecchie ore dopo, quando la morte sia avvenuta nei tessuti, si evitano i tre inconvenienti summenzionati, cioè lo stato non voluto di attività, l'eccitamento meccanico dell'escisione e il chimico prodotto dall'alcool sulla cellula ancora vegeta.

Delle mie esperienze una è diretta appunto a questo scopo di paragonare un ganglio in istato di attività pressochè normale con uno in condizioni di riposo. In uno stesso animale un ganglio fu tolto colla vivisezione, l'altro cinque ore dopo la morte determinata rapidamente col cloroformio.

Altre esperienze furono dedicate al confronto tra gangli

presi in istato normale e ganglî sottoposti all'azione indiretta di una corrente faradica debole (a stento sensibile sulla punta della lingua) per la durata di 5', 15', 30', un'ora, tre, sei ore. Come nelle esperienze di Vas gli elettrodi furono posti sul simpatico a 3 cm. circa al disotto del ganglio onde escludere un'azione fisica diretta della corrente sugli elementi nervosi. Lo stato di attività veniva controllato colla dilatazione della pupilla, che si mantenne costante nelle eccitazioni brevi e solo in quelle di lunga durata presentò una lieve diminuzione, documento inconfutabile della *fatica*.

In un'ottava esperienza lo stato del ganglio eccitato per 7 ore fu paragonato con quello del ganglio corrispondente tolto dal cadavere 12 ore dopo la morte.

In un'ultima infine fu impiegata una corrente più intensa, tale da destar sulla punta della lingua una sensazione pungente, ma non dolorosa, onde avere un accenno del variare della reazione della cellula in rapporto colla intensità degli stimoli.

In questa esperienza la dilatazione pupillare verso la fine dell'eccitamento, che durò un quarto d'ora, era alquanto diminuita.

Tutti i ganglî furono in pari modo fissati in alcool assoluto e inclusi in celloidina; le sezioni furono colorate a caldo in soluzione acquosa di bleu di metilene, lavate in alcool a 96° con $^1/_{10}$ di olio di anilina, poi in alcool assoluto, rischiarate in olio di origani, liberate da questo collo xilolo, chiuse in balsamo.

Già dalle prime esperienze, specie da quelle fatte con correnti non protratte a lungo, dovetti convincermi della estrema difficoltà che presentava l'apprezzamento sommario delle dimensioni relative degli elementi fatto colla semplice ispezione di preparati. Trattandosi di riconoscere un lieve aumento o una lieve diminuzione generale di dimensioni in una folla di cellule delle più svariate grandezze, variabili da 5 a 40 e più μ, non era possibile eliminare il sospetto della subiettività dell'apprezzamento e tanto meno tentare un paragone tra giudizî così vaghi riguardo alle varie esperienze. Laonde, per avere risultati della massima precisione, per non lasciare sfug-

gire variazioni anche minime, son ricorso alla misurazione di un gran numero di elementi avendo cura di tener conto di tutti gli elementi in campi microscopici presi a caso. Dalla misurazione furono escluse però le cellule cromofile nel senso di Nissl,[1] che del resto nei miei preparati si presentano esclusivamente alla superficie del ganglio e nei soli punti rimasti spogli da connettivo. Queste figure sono evidentemente un prodotto artificiale dovuto forse alla repentina azione dell'alcool. Anche il Nissl che per tanto tempo si è tenuto sulle riserve riguardo alla loro natura, è ora deciso a considerarle come prodotti artificiali dovuti all'azione di reagenti.

Delle misure ottenute furono fatte le grafiche col metodo seriale. L'ascissa esprime le dimensioni delle cellule; le ordinate indicano la frequenza relativa delle cellule di determinata grandezza (fig. 1-5).

Queste grafiche hanno permesso di constatare la *regolarità* della variazione in tutti gli elementi del gaglio. Le differenze generali, nei casi più spiccati appaiono già evidenti col paragone di poche centinaia di elementi; ma perchè le curve acquistino una certa regolarità, almeno nelle linee generali, ed abbiano in ogni caso valore, ne occorrono un migliaio. Da ogni ganglio quindi furono misurati 1000 elementi, prendendo il massimo diametro trasverso.

Dalle varie serie di misure furono inoltre ricavate le medie e le differenze medie per ogni esperienza. Queste differenze medie ridotte a percentuali in rapporto allo stato normale, mi son servite poi alla costruzione di una curva sintetica rappresentante tutto il processo che si svolge nella cellula per un eccitazione prolungata e costante. Su di un'ascissa sono disposte le durate degli eccitamenti e in corrispondenza alle durate sperimentate vennero costrutte delle ordinate positive per gli aumenti, negative per le diminuzioni di grandezza. La curva ottenuta è reale nel suo andamento generale e in punti particolari che corrispondono alle esperienze fatte; schematica negli intermedî.

[1] Vedi le varie pubblicazioni citate più sopra.

Il medesimo procedimento che fu usato pei corpi cellulari venne applicato anche ai nuclei. In varie esperienze fu anche tenuto conto della minima distanza dell'orlo dei nuclei dal margine esterno del corpo cellulare.

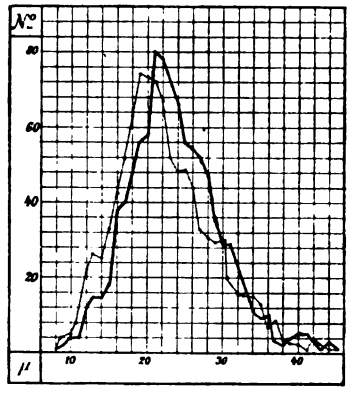
In tutte poi furono paragonate le misure di 400 nucleoli prese a fortissimo ingrandimento.

***

Ed ecco ora i risultati delle esperienze pei singoli caratteri degli elementi cellulari.

Dimensioni del corpo cellulare. — Dal paragone tra un ganglio tolto colla vivisezione e l'altro tolto dal cadavere 5 ore dopo la morte, risultò manifesto che gli elementi di quest'ultimo sono impiccoliti del 4,95 %. Nella fig. 1, che rappresenta graficamente questo risultato, la linea più grossa è data dagli elementi normali, quella sottile a nodi, spostata in generale verso sinistra, è data dagli elementi del ganglio cadaverico.

FIGURA 1.

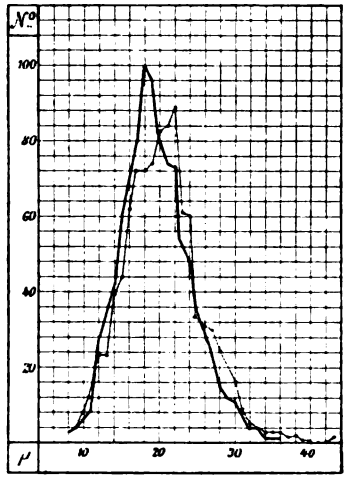


Curve delle dimensioni dei corpi cellulari in un ganglio normale (linea grossa) ed in uno tolto dal cadavere 5 ore dopo la morte.

Gli eccitamenti diedero sino alla durata di mezz'ora un aumento di dimensioni; protratti più a lungo, un forte impiccolimento. Il massimo aumento si ebbe a cinque minuti e fu del 6,69 %; dopo un quarto d'ora l'aumento si ridusse a 4,85 %,

dopo mezz'ora a 3,1 %. La fig. 2 rappresenta il cambiamento avvenuto per un quarto d'ora di eccitamento; in essa, come nelle fig. 3 e 5, la linea grossa rappresenta lo stato del ganglio normale, la sottile a nodi lo stato del ganglio eccitato.

FIGURA 2.

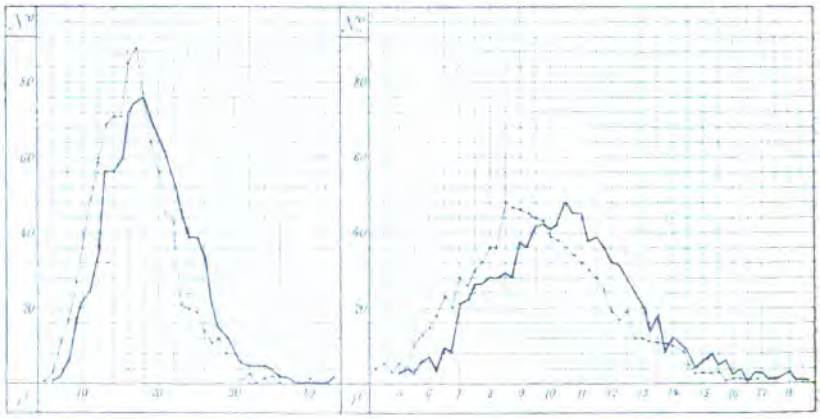


Curve delle dimensioni dei corpi cellulari in un ganglio normale (linea grossa) ed in uno eccitato per un quarto d'ora (linea sottile).

Più rilevanti sono le cifre degli impiccolimenti. Per un'ora di eccitamento si ha un impiccolimento di 0,84 % soltanto; con tre ore di eccitamento se ne ha già uno dell'11,5 % (fig. 3 a sinistra) ed a 6 ore si raggiunge il 16,53 %. Già da queste cifre si scorge che l'impiccolimento determinato dalla fatica supera di gran lunga quello determinato dallo stato di riposo o di morte. Ciò potei constatare direttamente nell'8ª esperienza col paragone tra un ganglio eccitato per 7 ore ed un altro tolto dal cadavere 12 ore dopo la morte (fig. 4 a sinistra); nel primo le cellule erano impiccolite del 7,82 % rispetto a quelle del secondo. Questo impiccolimento diventerebbe del 12,38 % in rapporto alla norma ammettendo nel ganglio cadaverico dell'esperienza 8ª un impiccolimento del 4,95 %, quale si riscontrò nell'esperienza 1ª. Risulterebbe quindi minore dell'impiccolimento ottenuto con un'ora meno di eccitamento (16,53 %).

Questo strano risultato non può spiegarsi che in due modi, cioè ammettendo: o una minore stimolazione per cause sfuggite

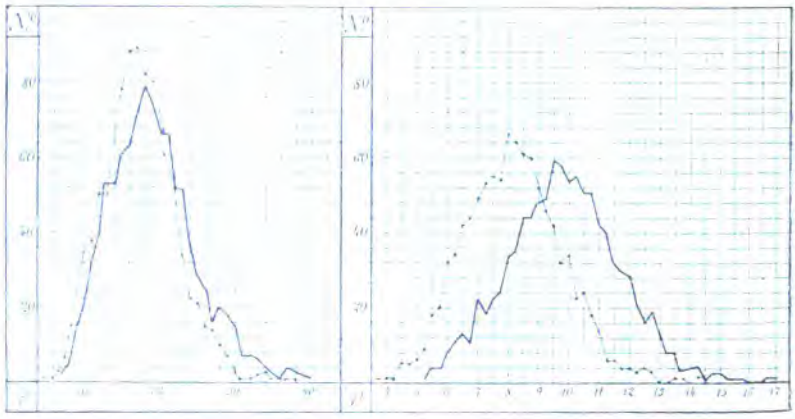
FIGURA 3.



Curve delle dimensioni dei corpi cellulari (a sinistra) e dei nuclei (a destra) in un ganglio normale (linea grossa) ed in uno eccitato per 3 ore (linea sottile).

all'attenzione; o che lo stato cadaverico già dopo 12 ore induca alterazioni che portano impiccolimento cellulare. Vedremo come

FIGURA 4.



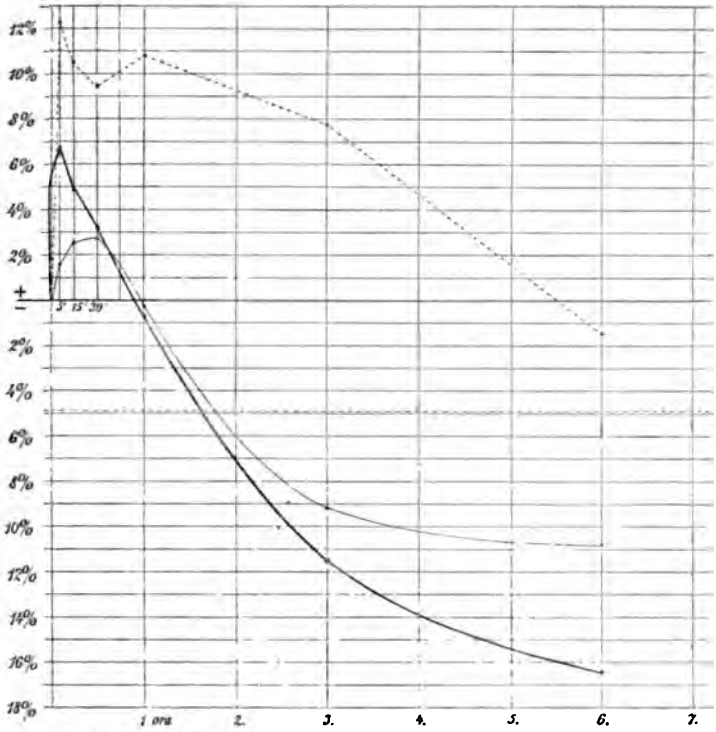
Curve delle dimensioni dei corpi cellulari (a sinistra) e dei nuclei (a destra) in un ganglio eccitato per 7 ore (linea sottile) ed in uno tolto dal cadavere 12 ore dopo la morte (linea grossa).

i risultati riguardanti le modificazioni del nucleo escludano in modo assoluto la prima interpretazione.

La esperienza 9ª fatta con uno stimolo più intenso applicato per un quarto d'ora, diede per risultato un aumento di 0,56 % soltanto. Ciò mostra che il processo per la maggiore forza dello stimolo si effettua più rapidamente, e si è trovato quindi in una fase più avanzata. Il che era facilmente prevedibile.

La fig. 5ª (linea grossa) ci rappresenta sinteticamente tutte le modificazioni che una cellula subisce nelle dimensioni

FIGURA 5.



Quadro sintetico delle modificazioni riscontratesi a vario periodo di eccitamento nei centri cellulari (linea grossa), nei nuclei (linea sottile), nei nucleoli (linea punteggiata).

del suo corpo per un lieve eccitamento protratto per sei ore. In questa figura lo stato di attività normale è rappresentato

dall'ascissa 0, lo stato di riposo (5 ore dopo la morte) dalla linea orizzontale punteggiata posta al disotto.

Le due cause di modificazione, attività e fatica, agiscono simultaneamente in tutto il processo; la prima ha il suo massimo all'inizio e non subisce durante tutto il processo che una lieve diminuzione, quella che si era dimostrata dalla diminuzione della dilatazione pupillare; la seconda invece, nulla all'inizio, va gradatamente aumentando.

Dobbiamo quindi considerare la linea ottenuta come la risultante di due tendenze opposte, una in senso positivo data dall'attività, l'altra in senso negativo data dalla fatica. E dobbiamo conchiudere che l'attività si esprime con un aumento di dimensioni del corpo cellulare, la fatica per una diminuzione delle stesse, e che le dimensioni (d) di una cellula qualsiasi sono date dalle dimensioni individuali (n) modificate nelle due direzioni dagli effetti simultanei del grado di attività (a) e di fatica (f) in cui si trova.[1]

Quindi:

$$d = n + n\,(a - f).$$

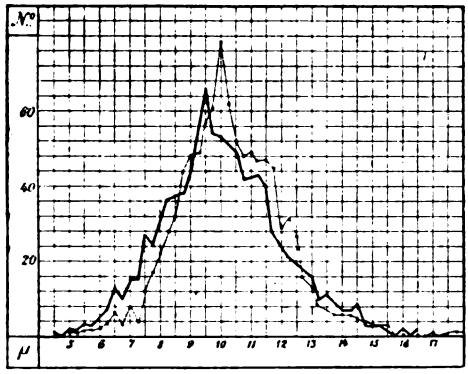
Il massimo di dimensione si avrà in cellule attive dopo il riposo, il minimo in cellule che riposano dopo una esauriente fatica.

Dimensioni dei nuclei. — Analoghe in qualche modo alle modificazioni del corpo della cellula *in toto* sono le modificazioni del nucleo. Si ha infatti un primo periodo in cui le dimensioni aumentano, un secondo in cui diminuiscono notevolmente. La modificazione però procede più lenta ed è meno considerevole,

[1] Gli effetti dell'attività e della fatica non sono dei dati semplici come li abbiamo espressi coi termini a ed f. Il termine a risulta da due fattori, l'uno specifico e fors'anco individuale che esprime la varia sensibilità di reazione (r), l'altro che varia coll'intensità dello stimolo (s) in una ragione non nota ma che, se è lecito trarre induzioni dalle leggi psicologiche, probabilmente sarà data dalla legge di Fechner. Sarà quindi $a = r \log. s$. L'altro termine f risulta composto da un fattore specifico analogo ad r e dai fattori di tempo e di intensità in un rapporto che ci è ancora sconosciuto. Le ulteriori ricerche dovrebbero quindi dirigersi a determinare questi rapporti sceverando gli effetti dell'attività da quelli della fatica. Per isolare gli effetti dell'attività, bisognerebbe eccitare per breve tempo con stimoli variabili cellule in riposo. Per isolare gli effetti della fatica, converrebbe osservare in riposo cellule stancate prima con stimoli di varia intensità e durata.

l'aumento non è brusco, ma graduale. Abbiamo infatti a 5 minuti un ingrandimento di 1,69 %, che diventa di 2,59 % a un quarto d'ora, di 2,87 % a mezz'ora (fig. 6); a un'ora comincia già l'impiccolimento ed è di 0,25 %, raggiunge poi 9,17 % a tre e 10 73 % a sei ore.

FIGURA 6.



Curva delle dimensioni dei nuclei in un ganglio normale (linea grossa) e in uno eccitato per mezz' ora (linea sottile).

È notevole il fatto che tra lo stato normale di eccitamento e quello di riposo determinato dalla morte, non vi è quasi alcuna differenza. Nella esperienza 1ª in cui si paragonò un ganglio tolto colla vivisezione all'altro asportato 5 ore dopo la morte, mentre il corpo cellulare *in toto* dimostrò una differenza del 4,95 %, i nuclei non presentarono che una diminuzione di 0,34 %, differenza che probabilmente non esce dal limite delle *variazioni accidentali*, e che può considerarsi come priva di significato.

La conferma di questo fatto la troviamo nell'altra esperienza in cui si paragonò un ganglio eccitato per 7 ore con l'altro tolto dal cadavere 12 ore dopo la morte (fig. 4, la linea sottile a nodi appartiene al ganglio eccitato). Si trovò nei nuclei del ganglio eccitato un impiccolimento del 17,06 in rapporto a quelli del cadaverico, impiccolimento che non solo risulta non menomato dal paragone col ganglio cadaverico, ma appare anche esagerato in confronto a quello dei gangli eccitati

per tre e sei ore. La mancata diminuzione di grandezza nei nuclei del ganglio cadaverico appare quindi evidente.

Notammo già che in questa esperienza 8ª l'impiccolimento del corpo cellulare risultò piuttosto scarso nelle cellule eccitate, anche considerandolo in rapporto allo stato normale, e ci sorse quindi il dubbio che l'eccitamento non fosse stato della voluta intensità. Senonchè, gli effetti ottenuti nei nuclei ci provano che invece fu forse soverchiamente efficace. Ora, non potendo ammettere una azione sui nuclei scompagnata da una azione sul protoplasma cellulare, dobbiamo conchiudere che ci fu bensì un impiccolimento del corpo cellulare adeguato allo stimolo ed alla sua durata, ma che esso non risulta nel paragone col ganglio cadaverico perchè mascherato da un impiccolimento delle cellule di questo superiore a quello del 4,95 % ottenuto dopo 5 ore nella 1ª esperienza. Questa ulteriore diminuzione deve attribuirsi certo non solo alla totale scomparsa dell'attività, ma anche ad un incipiente grado di alterazione cadaverica.

Se si paragona la curva sintetica data dai nuclei (fig. 5, linea sottile) con quella rappresentante le modificazioni di volume dei corpi cellulari, risulta chiaro che gli ingrandimenti del corpo sono rapidi, quasi bruschi, e più rilevanti di quelli del nucleo; e che in questo tutto il processo di variazione è più lento e meno considerevole. E si noti che la curva dei corpi *in toto* non è la pura espressione delle modificazioni inerenti al protoplasma del corpo cellulare, ma dà la somma delle variazioni proprie al corpo cellulare ed al nucleo; se la curva rappresentasse le variazioni del solo protoplasma del corpo cellulare, le differenze sarebbero più spiccate e più caratteristiche.

Se a ciò si aggiunge che le cellule in istato di attività normale sono molto differenti per dimensioni da quelle in assoluto riposo, e che ciò non accade pei nuclei, si può conchiudere che nei limiti dell'attività normale, non protratta sino alla fatica, le variazioni di volume si riscontrano quasi esclusivamente nel protoplasma del corpo cellulare e quasi per nulla nel nucleo; solo quando gli stimoli sono assai protratti, il nucleo segue, più lentamente e con minore estensione, le modificazioni del protoplasma cellulare. Con ciò veniamo a riconoscere la preponde-

rante funzione che questo protoplasma esplica nell'attività nervosa rispetto alle altre parti della cellula. E dobbiamo rilevarlo tanto più inquantochè si è ammesso che le maggiori modificazioni si riscontrino nei nuclei (Hodge, Mann), e perchè recentemente, esagerando la portata del valore fisiologico delle connessioni per contatto tra le arborizzazioni degli elementi nervosi, si è giunto a considerare come centro nervoso il punto di contatto, e la cellula solo come centro trofico dei suoi prolungamenti (Morat).[1]

Le modificazioni che avvengono nel nucleo, meno intense e più lente, si possono anche considerare come un effetto consecutivo alle variazioni che si svolgono nello stato di imbibizione del protoplasma cellulare.

Forma dei nuclei. — Riguardo alla forma dei nuclei debbo osservare che, contrariamente a quanto notarono Hodge e Mann, nelle eccitazioni prolungate, malgrado il notevole impiccolimento essi non presentarono alcun raggrinzamento. Nuclei raggrinzati, in vario modo deformati, se ne osservano soltanto nelle cellule in istato cromofilo (nel senso di Nissl), situate alle periferie, che sono prodotto artificiale e come tali non abbiamo preso in considerazione. Del resto, di tali cellule cromofile se ne trovano in tutti i preparati.

Negli elementi ben conservati dei gangli eccitati anche a lungo, i nuclei, sebbene impiccoliti, presentavano una forma perfettamente regolare. Solo pareva che la forma ovale fosse più frequente.

Posizione del nucleo. — La posizione del nucleo nel corpo cellulare non presenta alcuna variazione degna di nota. Quelle forme di cellule con nuclei protuberanti dal contorno cellulare, e che veramente hanno un aspetto assai suggestivo, sono egualmente frequenti nei gangli in riposo come in quelli che vengono dall'avere sviluppato un'attività normale, e qualunque sia stata la durata dell'eccitamento. Invano in quelle esperienze dove gli altri risultati erano più salienti, ricorsi alla misurazione ed all'espressione grafica della minima distanza tra il contorno del nucleo e quello della cellula: non ne ottenni in generale che

[1] J. P. Morat, *Centres nerveux fonctionnels et centres nerveux trophiques.* (Revue scientifique, 1er décembre 1894.)

oscillazioni prive di un chiaro senso. Solo nelle cellule a lungo eccitate risultò una lieve diminuzione della distanza considerata, ma questa diminuzione è da mettersi semplicemente a conto del raggrinzamento subìto dal protoplasma in questi elementi e non d'uno spostamento attivo del nucleo verso la periferia.

Modificazioni della parte tingibile del corpo cellulare. — Prima di venire alle modificazioni della parte cromatica è opportuno accennare alla disposizione di essa nello stato normale.

Il Vas descrisse in queste cellule una struttura a granuli di varia grandezza, più grossi e più fitti verso la periferia, in modo da costituire un grosso anello periferico. Secondo il Vas, come si disse, negli elementi eccitati, la regione in prossimità del nucleo si impoverisce di sostanza cromatica o la perde del tutto, l'anello periferico si rinforza.

Noto anzitutto che la disposizione della parte cromatica non è veramente a granuli isolati gli uni dagli altri. Un tale aspetto si ha nell'osservazione con ingrandimenti non molto forti, o in un esame sommario degli elementi. Ma se si usano forti ingrandimenti e si esaminano accuratamente le cellule più chiare, o meglio ancora quei segmenti di corpi cellulari tagliati tangenzialmente, che qua e là si incontrano nelle sezioni, si vede che questi pretesi granuli sono di forma e grandezza irregolarissime, che emettono in tutti i sensi delle propaggini più o meno distinte, confluenti irregolarmente tra di loro, e che non sono omogenei, ma risultano più scuri in alcuni punti, più chiari in altri, mostrando di essere costituiti di varie sostanze più o meno intensamente tingibili.

La vera disposizione della parte cromatica si avvicina piuttosto a quel tipo che il Nissl chiama *arkyocromo*, cioè reticolato. Nondimeno anche questa denominazione ci sembra impropria, perchè l'espressione reticolo suscita delle imagini troppo definite non corrispondenti all'oggetto. La nessuna regolarità di connessione tra le varie zolle di sostanza cromatica, le quali perfino qua e là possono apparire isolate, ci fa preferire il paragone alle cavità lacunari di una spugna, che all'ingrosso sembrano distinte le une dalle altre e in realtà sono confluenti per mezzo di connessioni delle forme e grandezze più svariate.

La parte cromatica è talvolta addensata a breve distanza dalla periferia, in modo da costituire un anello più scuro, o presenta svariate irregolarità, però frequentemente è distribuita per tutto il corpo in modo quasi uniforme.

In alcune cellule, tra le più chiare, in immediata contiguità del nucleo si osserva una zona strettissima, quasi lineare, priva perfettamente di sostanza cromatica, che potrebbe sembrare la sezione ottica di una membrana nucleare. È in tutto identica a quella descritta da Lenhossék [1] nei ganglî spinali del bue.

Il nucleo dal canto suo ha in queste cellule un margine nettissimo più colorato, che spicca nitidamente al margine interno della zona acromatica (fig. 7).

FIGURA 7.

Cellule di un ganglio cervicale superiore di coniglio tolto dal cadavere 5 ore dopo la morte. Color. di Nissl. Reichert. Imm. omog. $^1/_{18}$. Apert. 1.30.

[1] M. v. LENHOSSÉK, *Der feinere Bau des Nervensyst. im Lichte neuester Forschnngen.* (Zweite Aufl., 1895, cap. V: «Zur Zellstructure der Nervenzellen.»)

La presenza di questa zona acromatica perinucleare è variamente frequente nei diversi ganglî. In quelli tolti dal cadavere 5 e 12 ore dopo la morte, essa appare di frequente e con molta chiarezza (fig. 7, 5 ore), in quelli normali tolti colla vivisezione non manca di frequenza, ma è spesso incompleta o poco distinta. Nelle cellule che subirono eccitamenti non molto protratti (5′, 15′, 30′) manca in generale ed è spesso sostituita da zolle cromatiche strettamente aderenti al nucleo in modo da delimitarne il margine. Negli eccitamenti protratti pur mancando in generale torna qua e là a ripresentarsi, in modo spesso incompleto.

Spostamenti della sostanza cromatica verso le periferie, rinforzo o maggiore frequenza dell' anello cromatico-periferico, impoverimento del protoplasma perinucleare non ho potuto osservarne.

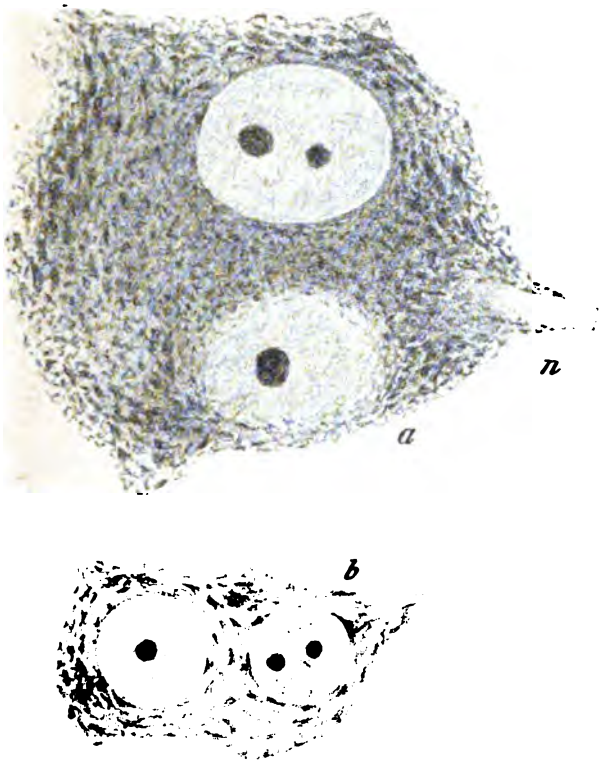
Riguardo alla quantità della sostanza cromatica nei diversi stati debbo anzitutto notare che essa presenta soltanto piccole variazioni, la cui valutazione quantitativa è soggetta alle incertezze degli apprezzamenti subiettivi. Nondimeno, credo poter affermare che nella fase dell' eccitamento, cui corrisponde un rigonfiamento della cellula, par che vi sia un aumento di intensità di colorazione e fors' anco della quantità della parte cromatica, la quale risalta più nettamente sulla parte acromatica. Negli eccitamenti protratti la parte cromatica impallidisce un po' e pare che diventi anche un po' più diffusa.

Quel che poi posso con tutta sicurezza affermare è che le molto notevoli differenze di intensità cromatica, che corrono tra cellula e cellula di uno stesso ganglio, non possono attribuirsi esclusivamente alle differenze di stato fisiologico. In qualunque preparato, sia di ganglio in riposo (fig. 7), sia di ganglio in attività normale o sovreccitato per breve tempo (fig. 8) od a lungo sino a 7 ore (fig. 9) possono sempre distinguersi cellule chiare (*b*) e cellule oscure (*a*) con tutte le gradazioni intermedie. Le cellule più chiare sono in generale le più piccole. Questo fatto non credo sia apparente ovvero determinato dall' esservi nelle cellule grandi uno spessore maggiore di protoplasma colorato, ma dipende probabilmente da una

reale scarsezza e pallidezza delle zolle cromatiche in quantità pari di protoplasma a tutto sfavore delle cellule piccole.

Le denominazioni di Nissl, *stato* apyknomorfo, parapyknomorfo e pyknomorfo riescono quindi disadatte. Si può dire piuttosto che le cellule nervose hanno come *carattere* individuale una quantità maggiore o minore di sostanza cromatica,

FIGURA 8.

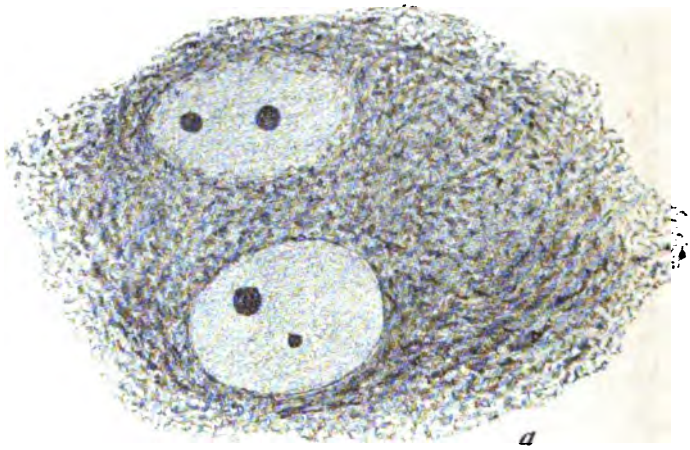


Cellule di un ganglio cervicale superiore di coniglio eccitato per un quarto d'ora. Color. di Nissl. Reichert. Imm. omog. $^1/_{18}$. Apert. 1.30.

che vi sono quindi delle cellule *ipercromatiche* e *ipocromatiche*. Tanto sull'une come sulle altre i singoli *stati funzionali* esercitano, per rapporto alla cromatina, un' *influenza ulteriore;* l'attività le rende *ipercromatizzate*, il riposo e la fatica *ipocromatizzate*.

Come le cellule nervose hanno per carattere individuale dimensioni diverse, e nondimeno le modificano a seconda del vario stato fisiologico, così dall' una all' altra presentano costituzionalmente una certa quantità di parte cromatica, che anch' essa è ulteriormente variabile nel senso dell' aumento o in quello della diminuzione a seconda dello stato funzionale.

FIGURA 9.



Cellule di un ganglio cervicale superiore di coniglio eccitato per 7 ore. Color. di Nissl. Reichert. Imm. omog. $^1/_{18}$. Apert. 1.30.

Con ciò non escludo che altri fattori prendano parte alla determinazione della quantità di sostanza cromatica che si trova nel corpo di una cellula. Altre mie osservazioni, che qui non occorre riferire, mi' inducono anzi ad ammettere ancora un

fattore individuale non dipendente dalla grandezza ed uno specifico per le diverse sorta di cellule.

Posizione dei nucleoli. — Nei vari ganglî esaminati non osservai alcuna differenza riguardo alla posizione dei nucleoli. Questi, se soli, occupano generalmente una posizione quasi centrale e solo di rado posizioni spiccatamente eccentriche; se sono in più, occupano posizioni eccentriche stando a distanze irregolari tra di loro. Per queste osservazioni pare che lo spostamento del nucleolo osservato da Magini non abbia il valore di un fatto generale, e sia piuttosto una particolarità del lobo elettrico della torpedine sul cui significato non è possibile pronunciarsi.

Contro poi alla ipotesi generale che il Magini trae da questo fatto, nel caso nostro possiamo in ispecie rilevare che mal si comprende un'azione dei nucleoli sul prolungamento nervoso nelle cellule del simpatico che, pur avendo un solo prolungamento nervoso, hanno invece in massima parte due nuclei che per giunta non presentano alcuna speciale orientazione rispetto al prolungamento nervoso.

Dimensione dei nucleoli. — Le modificazioni di grandezza dei nucleoli sono assai rilevanti. A 5 minuti si presentò un aumento di grandezza del 12,40 % a 15′, uno del 10,60 %, del 9,27 % a 30′, del 10,90 a un'ora, del 7,94 a tre ore, e solo una diminuzione di 1,42 dopo 6 ore. La irregolarità che si riscontra nella successione di queste cifre è dovuta a variazioni accidentali, stantechè, data la grande faticosità della misurazione, non furono misurati che 400 nucleoli per ogni ganglio.

Questa stessa irregolarità non ci fa tener conto di una lieve diminuzione riscontrata nei nucleoli del g. cadaverico nella esperienza prima. Questi dati numerici non ci permettono la costruzione di una curva regolare rappresentante tutto il processo, nondimeno il decorso della linea che si ottiene (fig. 6, linea punteggiata) ci porta a conchiudere che l'attività determina un rilevante aumento di dimensioni nei nucleoli e che questo aumento è assai duraturo, cede lentamente all'azione della fatica, e solo dopo eccitamenti assai protratti lascia il posto ad un impiccolimento.

Conclusioni. — Tutto considerato, dalle nostre osservazioni sperimentali possiamo trarre le seguenti conclusioni di fatto:

1. L'attività della cellula nervosa è accompagnata da uno stato di turgore nel protoplasma del corpo cellulare.

2. La fatica induce una progressiva diminuzione nella grandezza del corpo cellulare.

3. Nei gradi moderati di attività, mentre il protoplasma del corpo cellulare si inturgidisce, il nucleo non subisce modificazioni di volume.

4. Quando l'attività è continua e a lungo protratta, il nucleo subisce modificazioni analoghe a quelle del corpo cellulare, ma meno intense e più tardive.

5. La quantità della sostanza cromatica nel corpo cellulare varia soprattutto come carattere individuale, in rapporto alla grandezza. Nondimeno è probabile che le prime fasi dell'attività ne determinino un lieve aumento, le ulteriori fasi, accompagnate da fatica, una diminuzione e una distribuzione più diffusa.

6. L'attività della cellula determina nei nucleoli un aumento di volume che cede lentamente all'azione riducente della fatica.

*
* *

Vedremo ora di trarre qualche induzione dai fatti che abbiamo esposto.

Noi abbiamo constatato un ingrandimento del corpo cellulare come espressione dello stato di attività, predominante nella prima fase di questa, e che in seguito è sopraffatto da un impiccolimento determinato dalla fatica. È lecito supporre che lo stesso avvenga nei prolungamenti protoplasmatici che tanta analogia di struttura hanno col corpo cellulare.

La modificabilità delle dimensioni delle cellule ci induce ancora ad ammetterne una simile per le terminazioni nervose pericellulari. Dagli studî di Kölliker, Ramon y Cajal, L. Sala, Retzius sappiamo come le cellule del simpatico siano avvolte da un fitto intreccio di ramuscoli nervosi che costituiscono un vero nido in cui la cellula sta innicchiata.

Or se nell'atto dell'eccitamento, rigonfiandosi la cellula,

queste terminazioni non si espandessero parallelamente, rimarrebbero lacerate; se poi nello stadio di fatica non si retraessero colla cellula ne rimarrebbero distaccate per notevole intervallo e non potrebbero forse più esercitare la loro azione.

Queste legittime induzioni ci portano subito nel campo delle recenti ipotesi per cui si è data una parte importantissima nei processi psichici a movimenti, ritenuti ameboidi, che si verificherebbero nei neurodendri.

Fu il Rabl-Ruckardt [1] a porre avanti pel primo l'ipotesi di movimenti ameboidi delle cellule nervose e a tentare di dar così una spiegazione dei processi psichici.

Costituitasi in seguito la dottrina dell'azione per contiguità tra i vari neuroni, il Tanzi [2] spiegò con lenti movimenti di avvicinamento fra i neurodendri lo stabilirsi di più intimi e più costanti rapporti per effetto d'una ipertrofia funzionale determinata dai ripetuti passaggi di stimoli resi abituali.

E il Cajal [3] mise poi avanti l'idea che lo stabilirsi nell'adulto di nuove connessioni fosse dovuto alla neoformazione di collaterali e di espansioni protoplasmatiche.

Il Duval recentemente riprendendo le vedute del Rabl-Ruckardt e basandosi nella osservazione di movimenti ameboidi fatte dal Wiedersheim nelle cellule del cervello della *Leptodora hyalina*, venne ad ammettere che anche le modificazioni rapide dell'attività degli elementi nervosi nei processi psichici siano accompagnate da movimenti ameboidi, per cui verrebbe reso più o meno intimo il rapporto di contiguità tra i vari neurodendri.

È notevole che per queste ipotesi le connessioni determinate dall'attività degli elementi nervosi nell'individuo, vengono a stabilirsi con un processo strettamente analogo a quello per cui si stabiliscono le primitive connessioni durante la vita embrionale. Dalle osservazioni di His, confermate ed ampliate

---

[1] Rabl-Ruckardt, *Sind die Ganglienzellen amöboid? Eine Hipothese zur Mechanik psychischer Vorgänge.* (Neur. Centr., 1890, n. 7.)

[2] E. Tanzi, *I fatti e le induzioni nell' odierna istologia del sistema nervoso.* (Riv. Sper. di Freniatria e Med. legale, vol. XIX, fasc. II, III, 1893.)

[3] S. Ramon y Cajal, *La fine structure des centres nerveux.* (Procedings of the Royal Society, vol. 55, 1894.)

colla impregnazione cromo-argentica da Ramon y Cajal, Lenhossék, ecc., risulta che lo sviluppo dei prolungamenti delle cellule, nervosi e protoplasmatici, avviene progressivamente a partire dalla cellula. Or dunque il processo psichico immediato (Rabl, Duval), l'ipertrofia funzionale (Tanzi), i nuovi acquisti individuali (Ramon) inducono negli elementi nervosi quella modificazione che poi, trasmettendosi ereditariamente, potrà comparire anticipata nell'ontogenesi, e che si manifesta col progressivo svolgersi dei prolungamenti cellulari. Nulla potrebbe imaginarsi di più consentaneo al principio dell'evoluzione organica per trasmissione ereditaria delle modificazioni adattative individuali.

Una osservazione è da fare però, riguardante il termine adottato di *movimenti ameboidi* per questi movimenti determinati dall'attività delle cellule nervose. Il concetto che noi abbiamo dei movimenti ameboidi implica la rappresentazione d'una certa fluidità del protoplasma, che non può certamente attribuirsi alle cellule nervose. Il Kölliker [1] infatti, contro la teoria del Duval, solleva tra l'altre l'obiezione che il prolungamento nervoso essendo relativamente consistente e organizzato (fibrillare) non è suscettibile di movimenti ameboidi. Ciò non toglie però che il carattere di una certa fluidità possa aversi nelle estremità nervose ove i prolungamenti nervosi per suddivisione sono ridotti ai loro ultimi elementi, estremità che del resto presentano il carattere morfologico speciale delle varicosità terminali.

Ma se si esclude un movimento ameboide in senso stretto, può bensì ammettersi un *movimento di accrescimento* delle estremità. Questa denominazione — movimento di accrescimento ha il vantaggio di porre senz'altro la relazione onto-filogenetica tra questi movimenti e quelli che si compiono nello sviluppo e di cui rappresentano una continuazione.

Anche il Ramon y Cajal [2] s'è or ora pronunciato contro

---

[1] A. v. Kölliker, *Kritik der Hypothesen von Rabl-Rückhard und Duval über amoeboide Bewegungen der Neurodendren.* (Aus den Sitzungsberichten der Würzburger Physik-medic., Gesellschaft, 1895, VI Sitzung vom 9 März 1895.)

[2] S. Ramon y Cajal, *Algunas conjeturas sobre el mecanismo anatómico de la ideación y atención.* (Revista de medicina y Cirugía prácticas, 1895.)

l'ipotesi dei movimenti ameboidi dei neurodendri. Egli ha osservato che nella corteccia cerebrale di animali in attività la nevroglia si presenta con appendici retratte, mentre invece negli animali in riposo si presenta con espansioni lunghe, abbondanti ed irte di infiniti ramuscoli secondarî e terziarî. In base a questa osservazione interessantissima emette la seguente ipotesi: La nevroglia ha una funzione isolatrice; nello stato di attività, retraendosi, permette liberamente i contatti tra neuroni; nello stato di riposo invece, espandendosi, insinua i suoi ramuscoli tra le cellule e le arborizzazioni nervose intercettando la trasmissione degli stimoli.

Noi osserveremo soltanto che questa ipotesi, se può escludere i movimenti ameboidi, deve invece necessariamente implicare i piccoli movimenti di allungamento delle estremità nervose. Infatti, anche ammettendo che queste nel distaccarsi dalle cellule su cui sono applicate subiscano passivamente l'azione della nevroglia, quando questa si retrae, è evidente che per ripigliare il primitivo rapporto di contatto, debbono presentare dei movimenti attivi di espansione.

*
* *

L'ipotesi dei movimenti di retrazione e di espansione delle estremità nervose, giova ancora a farci porre in rapporto con speciali modalità dell'azione fisiologica alcune speciali modalità di rapporto tra estremità di *axoni* e *superficie* di cellule o di dendriti.

Notammo già la disposizione a nido pericellulare delle terminazioni nei ganglî simpatici; notammo ancora come questa disposizione porti con sè un parallelismo tra i movimenti di espansione e di retrazione del corpo cellulare e dell'intreccio pericellulare. Ne segue che i cangiamenti indotti dalla fatica non riescono ad alterare i rapporti tra i due elementi, e così si spiegherebbe perchè nel simpatico la funzione non si interrompe se non coll'estremo esaurimento della cellula. Osservammo infatti nelle nostre esperienze con eccitamenti prolungati che, quantunque le cellule presentassero già le modificazioni indotte dalla fatica, pure continuavano nella loro attività, come lo dimostrava chiaramente la dilatazione pupillare poco diminuita.

Non così avverrebbe se i rapporti tra le terminazioni nervose stimolanti e il corpo cellulare stimolato fossero più liberi, e la retrazione potesse compiersi in senso inverso nei due elementi. Ne verrebbe che, prima ancora che l'elemento fosse esaurito, la funzione resterebbe sospesa per la discontinuità prodottasi nei suoi organi di conduzione. Così all'esaurimento biochimico verrebbe a sostituirsi un esaurimento morfologico, che varrebbe anche ad impedire la possibilità del primo.

Tenute presenti queste considerazioni, se diamo uno sguardo ai vari modi d'unione tra arborizzazioni terminali e cellule, possiamo vedere come le disposizioni nei vari organi siano tali da giustificare le nostre supposizioni. Noi troviamo il corpo cellulare avviluppato dalle terminazioni nervose nei ganglî del simpatico, nel midollo spinale, centri di riflessi in cui le azioni spesso si protraggono a lungo e le reazioni debbono essere sollecite e costanti. Nel cervelletto vediamo come le cellule di Purkinje siano abbracciate nel loro corpo da ramuscoli terminali di varia provenienza fittamente intrecciati, e che l'arborescenza protoplasmatica riceve su di sè un'arborescenza terminale nervosa applicata nello stesso senso in forma di *plesso rampicante* che, per quante modificazioni subisca, non può mai discontinuarsi dalla arborizzazione che lo sostiene. E il cervelletto, qualunque opinione si professi riguardo alle sue funzioni, è certamente un organo destinato ad attività reflesse che si esercitano in modo pressochè continuo. È chiaro adunque come le connessioni da cui dipendono funzioni costanti e lungamente abituali nell'individuo e nella specie siano foggiate su un tipo tale, che nulla può alterarne la intimità.

Ben diversamente altrove son disposte le terminazioni nervose in rapporto a' corpi cellulari. Gli elementi protoplasmatici e nervosi coimpegnati e contigui, provengono spesso da direzioni opposte ed hanno connessioni assai meno intime che nei casi suindicati. Esempio tipico è quello dei glomeruli olfattivi.[1]

[1] Questi ipotetici movimenti di retrazione nei neurodendri dei glomeruli olfattivi, non mi pare che vengano esclusi in modo assoluto dalle recenti osservazioni negative del Ramon y Cajal (loc. cit., pag. 9), poichè alla interruzione della conduzione possono bastare distanze anche minime, tali da non poter essere rilevate col metodo di Golgi che dà delle figure isolate ed incomplete.

Or è noto quanto facilmente e rapidamente le sensazioni olfattive determinate da stimoli continui decadono dalla coscienza. Ciò può mettersi in rapporto colla facilità della separazione delle terminazioni nervose dalle arborescenze protoplasmatiche.

Quella maggiore intimità di connessione che facilita le trasmissioni nervose e finisce per renderle costanti e automatiche quando è giunta al massimo della ipertrofia funzionale pel ripetersi della funzione (Tanzi), è probabile adunque che consista nel più intimo rapporto tra superficie cellulari e terminazioni nervose; queste non si limitano ad un semplice contatto, ma si abbarbicano all'intorno in modo inestricabile e fors'anco, nei casi più tipici, si fondono intimamente in modo da rendere irriconoscibile la individualità delle singole terminazioni nervose primitivamente indipendenti nello sviluppo onto-filogenetico.

*
* *

Se noi ammettiamo che la prima fase di turgore funzionale della cellula sia accompagnata da uno stato identico delle arborizzazioni protoplasmatiche e nervose od almeno delle loro estremità, e che quindi la fase di eccitamento della cellula sia accompagnata da lievi movimenti di espansione nelle estremità, dossiamo renderci conto di un fatto notevole della dinamica mentale, che è quello della associazione logica.

Le connessioni tra gli elementi anatomici del sistema nervoso ci rappresentano *staticamente* tutte le associazioni *possibili* tra le attività di cui i singoli elementi sono capaci. Dato uno stato di eccitamento in un elemento, non tutte le connessioni sue si pongono in giuoco; se così fosse non si avrebbe una associazione seriale e logica, cioè regolata da leggi corrispondenti a quelle che regolano i fatti obiettivi e che per l'esperienza si imprimono nell'organizzazione cerebrale, ma una associazione caotica per il sorgere nella coscienza di rappresentazioni elementari semprepiù numerose e crescenti con formidabile progressione geometrica ad ogni trasmissione da elemento ad elemento.

Per tentare di spiegare come ciò non avvenga e si abbia invece una successione regolare di stati psichici, misi avanti

altrove[1] l'idea che il prolungamento nervoso dovesse considerarsi non come una via unica all'onda nervosa, ma come un fascio di vie autonome (le fibrille), isolatamente conducenti e messe isolatamente in azione da stimoli determinati propagantisi in modo diverso nel corpo cellulare.

Ma ciò non ci spiega che un ordine di fatti, la associazione che potrebbe dirsi *evocativa*, per cui uno stato di coscienza ne richiama un altro di cui si ha un solo ricordo organico. Ora, l'associazione logica non si esplica in virtù di questo solo meccanismo; vi è anche un meccanismo di selezione che gli stati di coscienza attuali esercitano su quelli che trovansi per dir così *allo stato nascente.*

Nell'atto che un centro psichico lavora, affluiscono ad esso in modo continuo dagli organi di senso innumerevoli nuovi eccitamenti. Non tutti questi eccitamenti però si insinuano nel corso della coscienza, ma solo alcuni o che si impongono per la loro forza, o che hanno qualche rapporto con quegli stati che costituiscono l'ordine di idee in atto. Tutti gli altri o non varcano la soglia della coscienza, o, rimanendo isolati, ricadono ben presto nell'incosciente.

Questo meccanismo importantissimo di selezione è quello che costituisce il fatto centrale dell'attenzione; solo per esso è possibile dedicare l'attività psichica ad un obietto costante, trascurando tutti gli incitamenti a deviare, purchè questi non siano tali da reclamare per l'interesse dell'organismo una risposta immediata. Nel qual caso l'attenzione si sospende e si rivolge ad altro oggetto, il corso delle idee è deviato.

Or occorre spiegare come un elemento nervoso in attività si comporti diversamente di fronte ad altri elementi in istato di attività nascente, ed associ la propria attività a quella di alcuni e non a quella di altri.

Ogni elemento ha connessioni molto complesse, può ricevere quindi stimoli semplici o combinazioni di stimoli in numero grandissimo. Ammettemmo che l'elemento, come un si-

---

[1] E. Lugaro, *Sulle connessioni tra gli elementi nervosi della corteccia cerebellare con considerazioni sul significato fisiologico dei rapporti tra gli elementi nervosi.* (Rivista sperim. di Freniatria e Med. legale, vol. XX, fasc. III-IV, 1894.)

stema nervoso semplice ma completo, dà reazione diversa a stimoli diversi e non mette in opera tutte le sue vie di reazione, ma solo alcune, e che il rapporto tra stimoli speciali e reazioni speciali è determinato dalla struttura interna della cellula. Or possiamo ammettere che analogamente quello stato di turgore che facilita i rapporti tra gli elementi nervosi, sia per stimoli diversi determinato in gradi diversi nelle diverse estremità dei prolungamenti; e che quindi a seconda dello speciale lavoro che la cellula compie sia agevolato l'arrivo ad essa di stimoli determinati e non quello di altri.

Può ammettersi ancora un'azione negativa su alcune terminazioni. Noi non sappiamo ancor nulla del come si presenti anatomicamente il fenomeno inibitorio, ma, se vogliamo completare il contrasto che da ogni lato esso presenta con quello di eccitamento, possiamo ritenere probabile che l'espressione di esso sia una retrazione contrapposta alla espansione determinata dall'eccitamento, e che quindi gli stimoli ricevuti da una cellula a seconda della loro qualità, possono agire eccitando un ordine di neurodendri e inibendone un altro col rendere più intime alcune connessioni ed altre più rilassate.

Ogni elemento perciò, in ogni stato dinamico speciale, si comporta diversamente, ed ha la possibilità di partecipare ossia d'intromettersi in sistemi diversi di elementi dinamicamente associati, sistemi che mantengono la loro autonomia funzionale sino a che i singoli elementi non cambiano il loro atteggiamento dinamico. [1]

---

[1] Nel lavoro più sopra citato, il Ramon y Cajal espone una teoria della attenzione fondata sopra nuove osservazioni sulle modificazioni della nevroglia. Egli ammette che le cellule di nevroglia che sono inserite ai capillari, contraendosi li dilatino e producano perciò congestioni della sostanza grigia così precise e localizzate come le esige il *monoideismo* della attenzione.

Noi non vogliamo contestare che la nevroglia possa nell'anzidetto modo diventare la regolatrice della circolazione locale dei centri nervosi, solo vogliamo rilevare come questa azione sia insufficiente a spiegare il fenomeno dell'attenzione.

Questo è anzitutto un fenomeno assai complesso che richiede l'azione non solo dei centri, ma ancora dell'apparato motore che, limitando in determinate direzioni i movimenti che accompagnano la percezione, limita le percezioni stesse.

Inoltre il fatto centrale dell'attenzione consistendo nella prevalenza

*
* *

Nella sua comunicazione il Duval, a complemento della ipotesi sui movimenti ameboidi dei neurodendri, mette avanti quella della loro retrazione nel sonno, venendo così a stabilire quella che potrebbe dirsi teoria istologica del sonno. Ed accenna ancora alla possibile spiegazione dell'ipnotismo colla ipotesi anzidetta.

Su questi punti occorre fermarsi ancora. L'ipotesi dei mutamenti morfologici non può darci in modo esclusivo una teoria completa del sonno, dovendosi invece tener conto di altri fattori che cooperano nel fenomeno e su cui sono state fondate altrettante teorie del sonno, del pari incomplete. La mancanza di stimoli esterni, l'esaurimento nervoso, l'azione di prodotti di regresso, son tutte cause che possono concorrere nella determinazione del sonno.

Aggiungeremo l'azione suggestiva della rappresentazione del sonno stesso, come nell'ipnosi, che null'altro è che un sonno provocato per suggestione (Bernheim). Tutti questi fattori concorreranno in fin dei conti a determinare la retrazione dei neurodendri e la sospensione dell'attività psichica, ma in condizioni diverse a seconda del preponderare di questa o di quella tra le cause di sonno.

Se consideriamo la reazione delle estremità dei neurodendri

---

per intensità di un ordine di idee, deve essere accompagnato da uno stato dinamico speciale degli elementi che ne son sede, stato dinamico che non può farsi dipendere dalle sole condizioni circolatorie.

Infine non può ammettersi che questi elementi siano per singole idee raggruppati in singoli territori corticali; l'analisi psicofisiologica ci mostra invece che le idee più semplici risultano dalla combinazione di impressioni sensoriali della più diversa natura e perciò localizzate in elementi dispersi pei vari centri sensoriali.

Come erano insufficienti le primitive teorie dell'attenzione per congestione vaso-dilatatoria, è insufficiente anche questa nuova teoria. Lo stato di monoideismo dell'attenzione si riferisce a uno stato di attività che impegna combinazioni assai svariate di elementi talvolta lontani, ma che restano coordinati tra loro in un sistema momentaneamente autonomo malgrado la moltiplicità delle connessioni degli elementi anatomici.

Le modificazioni circolatorie locali, influenzando in massa un gruppo di elementi vicini, possono bensì regolare la nutrizione complessiva di un dato territorio vascolare, ma non ispiegano le molte e delicate combinazioni per cui gli elementi si associano nei diversi atti psichici.

come analoga a quella che osservammo nel corpo cellulare, possiamo distinguere due stati funzionali diversi: il riposo e l'esaurimento. Questi due stati funzionali determinano del pari la retrazione, ma tra l'uno e l'altro le condizioni interne degli elementi interessati sono del tutto opposte. Un'analoga differenza separa fra di loro le varie forme di sonno e soprattutto il normale dal sonno ipnotico determinato per suggestione.

Mentre nel sonno normale gli elementi nervosi stanchi son costretti a sospendere la loro funzione per ristabilire il loro bilancio organico, nell'ipnosi gli elementi nervosi costretti al riposo, malgrado le loro ottime condizioni di funzionalità, sono sempre disposti ad essere tratti da questo stato e a rispondere agli stimoli con energia anche maggiore dell'ordinario.

Così può intendersi anche l'energico effetto delle suggestioni nell'ipnosi: discontinuati per il sonno i rapporti preesistenti tra i vari elementi nervosi, l'energica attività di cui questi son capaci permette lo stabilirsi rapido e durevole di connessioni nuove o la soppressione di antiche per azione inibitrice. E qui ci arrestiamo a queste considerazioni d'ordine ipotetico. In questo campo, in cui, gradatamente allontanandoci dai fatti, abbiamo lasciato sempre maggior influenza agli apprezzamenti subiettivi, potrà parere che ci siamo spinti fin troppo, ma non certamente a chi sa tenere le ipotesi nel conto dovuto e sa apprezzarne la funzione nella scienza come mezzo di coordinazione dei fatti noti e come guida alle ulteriori ricerche.

Palermo, maggio 1895.

R. Istituto di Studi Superiori in Firenze.
(Laboratorio di Patologia generale diretto dal Prof. A. Lustig).

CONTRIBUTO ALLO STUDIO DELLA FISIOLOGIA DELLA CELLULA

(PARTECIPAZIONE DEL NUCLEO ALLA FUNZIONE DI SECREZIONE)

RICERCHE CITOLOGICHE

DEL

DOTT. ARNALDO TRAMBUSTI

Aiuto e libero docente di Patologia generale.

Non è il caso di rifare in questa brevissima nota la storia della fisiologia cellulare.

Le moderne ricerche citologiche hanno avuto per scopo l'analisi minuta dell'organismo primordiale e hanno contribuito ad allargare il significato fisiologico dei suoi vari costituenti.

Così il nucleo nel quale per l'addietro si faceva risiedere esclusivamente la funzione della riproduzione acquista oggi, per quegli studi, una maggiore importanza funzionale.

Le osservazioni numerose di Haberland, di Korschelt, di Heidenhain, di Hertwig, di Nussbaum, di Verworn, e di molti altri dimostrano che fra nucleo e citoplasma esistono rapporti funzionali molto più numerosi di quelli che regolano la funzione di riproduzione.

Il nucleo viene considerato come la sede di una influenza dinamica (Haberlandt 4), come un centro automatico, coordinatore (Hertwig 6, Hofer 7) e psichico (Eimer 3) da cui verrebbe regolata l'attività della cellula.

Verworn (11) crede che il nucleo abbia fra gli altri uffici, quello importantissimo di elaborare delle sostanze che servi-

rebbero a neutralizzare l'azione tossica per l'organismo cellulare di alcuni di quei prodotti che derivano dal lavorio biochimico del protoplasma.

Ma quale è il meccanismo col quale si effettuano questi rapporti funzionali fra nucleo e citoplasma?

Questo è il quesito che finora la fisiologia cellulare non ha saputo risolvere.

Le recenti ricerche di Demoor (2) che pure hanno portato un notevole contributo alla fisiologia della cellula, non chiariscono questo punto. Esse però dimostrano che nucleo e protoplasma, le cui attività si completano nel lavoro utile dell'elemento cellulare sono due organizzazioni biologicamente differenti. Basterebbe per dimostrarlo il fatto che il nucleo, a differenza del protoplasma, può vivere per molto tempo e forse anche permanentemente di una vita anarobia.

*
* *

Fra le varie funzioni dell'elemento cellulare, la funzione di secrezione è quella in cui oggi i rapporti fra nucleo e citoplasma vengono più generalmente ammessi.

Veramente questa idea della partecipazione del nucleo alla funzione di secrezione non è nuova. Essa rimonta fino al 1846 ed è dovuta a Meckel (10) che pel primo emise l'ipotesi che le diramazioni dei nuclei cellulari nelle glandule filiere dei bruchi delle farfalle, fossero da interpetrarsi come una speciale attività del nucleo atta a influenzare la funzione della secrezione cellulare.

Il nucleo avrebbe per questo autore una grande importanza. Esso funzionerebbe « da regolatore o da vera sorgente dell'attività cellulare. »

Le osservazioni di Leydig (9), di Carnoy (1), di Helm (5), ma più specialmente quelle di Zaddach (12) e di Korschelt (8) pure su cellule di glandule filiere, hanno confermato l'ipotesi di Meckel.

È interessante l'osservazione di questi ultimi autori di non aver trovato nuclei diramati in quelle larve che si erano già formate il guscio, e che avevano cessato di filare ed è pure importante l'altra osservazione che le diramazioni nucleari sono

più notevoli durante il massimo dell'attività secretiva delle glandule, quando cioè i bruchi abbandonano le foglie per formare il bozzolo.

Cessata la secrezione cellulare, i prolungamenti del nucleo si retraggono; il nucleo riprende a poco a poco la forma rotonda e finisce col raggrinzarsi e morire.

Queste ramificazioni nucleari furono osservate in molte altre cellule secretive da altri autori, e furono considerate come la prova della partecipazione del nucleo alla funzione di secrezione.

Così nelle cellule di una glandula salivare di una larva di *friganea* e nelle cellule glandulari della pelle nella *Chelonia caya* Carnoy (1) ha osservato tutti gli stadi di queste modificazioni morfologiche del nucleo.

Korschelt (8) ha potuto costatare anche a fresco queste ramificazioni nelle glandule salivari del *Chironomus plumosus*, e ha pure riscontrate queste ramificazioni nelle glandule tessili del *Cladius difformis* che pure differiscono moltissimo dalle glandule dei lepidotteri.

A questo stesso autore si deve pure l' osservazione che i nuclei delle cellule epiteliari dei follicoli ovarici del *Carabus memoralis*, nel tempo della formazione della sostanza vitellina e del corion, stanno aderenti alla parete interna della cellula, mentre più tardi, quando l'attività follicolare è finita, ritornano al centro della cellula.

Anche questo fatto dell'avvicinarsi del nucleo alla zona dove la funzione di secrezione è più intensa, verrebbe a confermare l'ipotesi già sopra espressa della sua partecipazione a questa importante funzione cellulare, cosa che apparisce chiara nelle cellule gemelle dell'epitelio follicolare di *Ranatra* e di *Nepa*, studiate da Korschelt stesso e nelle quali è evidente l'emissione dei prolungamenti nucleari solo da quella parte dove vengono elaborati nel protoplasma i prodotti di secrezione.

*
* *

Dopo una lunga serie di osservazioni di cui non ho riportato che le principali e che provano indubitatamente la partecipazione del nucleo nella funzione di secrezione, ci vien fatto

di rivolgerci la stessa domanda che Korschelt pure si fa nella sua bella monografia sulla Morfologia e fisiologia del nucleo cellulare.

Il nucleo cede al protoplasma una qualche sostanza oppure la sua influenza non si esercita che per semplice contatto, quasi uno stimolo sulla sostanza cellulare?

Korschelt non è in grado di dare una risposta soddisfacente a queste domande. Nè Heidenhain, nè i suoi scolari, nè tutti gli altri osservatori che portarono un largo contributo a questi studi di fisiologia cellulare e di cui ho tralasciato per brevità di riportare i risultati delle numerose ricerche, non risolvono in alcun modo la questione.

Così il meccanismo pel quale il nucleo viene a partecipare a una delle più importanti funzioni cellulari è ancora sconosciuto.

*
* *

In un mio lavoro che è in corso di pubblicazione, ho riferito i resultati di alcune mie ricerche fatte nell'anno scorso sulla fisiopatologia della cellula epatica.

In quelle mie ricerche ho potuto dimostrare che il nucleo della cellula epatica prende parte attiva nella funzione di secrezione della cellula stessa e quello che è più interessante, e che per quanto mi consta non era stato dimostrato per l'addietro, *vi prende parte somministrando al citoplasma dei materiali già elaborati nel nucleo stesso.*

Ho anche richiamato l'attenzione sulla importanza che hanno le alterazioni nucleari per spiegare l'alterazione della funzione cellulare in alcune condizioni patologiche dell'organo epatico.

Anche il dott. Galeotti, nel nostro laboratorio, potè in seguito, per altre cellule, confermare questi miei resultati in alcune sue ricerche sulle granulazioni cellulari.

In questa brevissima nota non faccio che portare un nuovo contributo a quei primi risultati, riferendo alcune ricerche fatte sulle glandule del veleno dello *Spelerpes fuscus:* glandule che, con altri metodi e con altri intenti furono pure studiate dal

dott. Galeotti nel lavoro a cui ho accennato e che è pure in corso di pubblicazione.

*
* *

Le glandule del veleno dello *Spelerpes* che si trovano assai numerose su tutta quanta la cute, sono acinose semplici e constano di un certo numero di cellule che variano di forma e di struttura a seconda dell'attività funzionale della glandula stessa.

Ho esaminato queste cellule glandulari nei vari stadi dell'attività fisiologica e ho studiato queste stesse cellule dopo iniezioni endoaddominali di cloridrato di pilocarpina all' 1 %, che ha la proprietà di attivare considerevolmente la secrezione cellulare.

I pezzi di cute su cui dovevo praticare i tagli vennero fissati in soluzione satura di sublimato corrosivo.

Le sezioni in serie dei pezzi previamente induriti e inclusi in paraffina, vennero colorate colla miscela di Biondi e con lo stesso metodo di cui mi sono servito nelle ricerche sulla cellula epatica e che ho esposto dettagliatamente in quel mio lavoro, dove ho pure accennato alla ragione per cui, secondo il mio modo di vedere, sia da preferirsi la colorazione colla miscela di Biondi a tutti gli altri metodi di colorazione, tutte le volte che si vogliano studiare le alterazioni dei vari costituenti del nucleo e più specialmente quelle del carioplasma.

*
* *

Quando le glandule del veleno si trovano nel primo stadio dell'attività secretoria: in quello stadio che si chiama da alcuni impropriamente *stadio di riposo*, per la sola ragione che l'elaborazione dei prodotti di secrezione non si manifesta per alcuna modificazione della struttura cellulare, le cellule sono piccole e schiacciate sul fondo dell'acino. Non contengono granulazioni citoplasmatiche o se ne contengono sono scarsissime e assai piccole. La cellula è percorsa da un sottile reticolo protoplasmatico colorato debolmente in roseo (fig. 1).

In queste condizioni il nucleo è ovale con l'asse maggiore parallelo alla porzione basale della parete cellulare. Misura 11 μ nel diametro massimo e 9 μ nel diametro più piccolo.

Colla colorazione di Biondi i vari costituenti nucleari si colorano differentemente e con diversa intensità.

Le anse del filamento nucleinico si colorano in verde smeraldo.

Le granulazioni carioplasmatiche che si rinvengono nei nuclei di queste cellule glandulari come nei nuclei degli altri tessuti di *Spelerpes*, e che per questa ragione si prestano assai come materiale di studio, sono abbondantissime in queste condizioni della cellula e si colorano in rosso, mentre i nucleoli plasmatici si colorano in rosso più vivo (fig. 1).

Il cariospongioplasma, come ho chiamato il sottile reticolo che interseca il nucleo in tutti i sensi e che è evidentissimo in certe condizioni e che sta a rappresentare nel nucleo quello che lo spongioplasma rappresenta nella cellula, non è evidente in questo primo stadio dell'attività cellulare perchè è nascosto dalle numerosissime granulazioni carioplasmatiche che riempiono fittamente il nucleo.

Queste granulazioni carioplasmatiche sono di aspetto rotondo ed omogeneo: sono notevolmente più piccole dei nucleoli plasmatici e si colorano meno intensamente di questi colla fucsina.

Quando in stadi ulteriori dell'attività cellulare, la funzione di secrezione va sempre più progredendo, allora la cellula cambia di forma e di struttura.

La cellula aumenta considerevolmente di volume, diventa conica coll'apice rivolto verso il centro dell'acino.

Lo spongioplasma, in queste condizioni, è più evidente nella parte basale della cellula (fig. 2), mentre la parte cellulare rivolta verso il centro dell'acino è ricca di granulazioni rotonde di aspetto omogeneo, di grandezza varia e colorabili in rosso colla miscela di Biondi (fig. 2).

Di queste granulazioni se ne trovano alcune che hanno una grandezza di poco superiore a quella delle granulazioni carioplasmatiche, altre che hanno le dimensioni del nucleolo plasmatico.

Via via che la secrezione si fa più attiva, è più difficile di ritrovare queste granulazioni piccole mentre invece si trovano

numerose granulazioni più grosse, le quali possono raggiungere le dimensioni fino di 3 μ.

Le granulazioni più grosse si trovano di preferenza alla periferia della cellula, mentre le più piccole si trovano in generale in vicinanza del nucleo (fig. 2).

Quando la secrezione ha raggiunto il massimo di intensità, allora la membrana cellulare si rompe e le granulazioni si riversano al di fuori.

Durante queste fasi del processo di secrezione, anche il nucleo subisce delle modificazioni di forma e di struttura.

Quando la secrezione si compie fisiologicamente: il nucleo si vede aumentare di volume, perde la forma ovolare e si fa più rotondo. Esso può raggiungere un diametro di 13-15 μ.

Contemporaneamente a questo aumento di volume si notano delle modificazioni nel carioplasma.

Le granulazioni carioplasmatiche vanno diminuendo di numero e, quello che è notevole, questa diminuzione delle granulazioni carioplasmatiche coincide con la comparsa nel citoplasma di altre granulazioni che sono uguali o che di poco differiscono da quelle, per forma e reazione verso la sostanza colorante e che al loro primo apparire si trovano aggruppate sul contorno del nucleo e più specialmente da quella parte che guarda il lume glandulare.

Quando la secrezione ha raggiunto il suo massimo di intensità, il nucleo allora è assai povero di granulazioni, mentre il reticolo cariospongioplasmico è molto evidente.

Avvenuta l'eliminazione delle granulazioni che costituiscono il prodotto di secrezione cellulare, il nucleo si riduce di volume e ritorna alle dimensioni primitive.

Conserva però tuttavia un contenuto povero di granulazioni carioplasmatiche, le quali invece vanno in seguito a poco a poco aumentando col ricominciare del ciclo funzionale della cellula.

Quando si pratica un'iniezione di cloridrato di pilocarpina, la secrezione cellulare si compie in modo più rapido e questi fatti si rivelano in modo anche più evidente.

I nuclei raggiungono dimensioni maggiori fino ad acqui-

stare un diametro di 19 e 20 μ: le granulazioni carioplasmatiche scompaiono molto più presto e il reticolo cariospongioplasmico si fa più evidente.

Se la pilocarpina viene somministrata in dosi elevate, allora nel nucleo si determina un disordine funzionale tale che si rivela per modificazioni molto profonde della sua struttura che sono l' espressione di uno stato patologico.

In questi casi il nucleo è aumentato notevolmente (fig. 3, 4) e appare completamente contornato di granulazioni.

Il filamento nucleinico risente di questo disordine della funzione nucleare in modo che le anse vanno colorandosi sempre più pallidamente. Negli stadi più gravi non si ritrova più traccia di esse (fig. 4).

Il reticolo cariospongioplasmico, non più nascosto dalle granulazioni, appare allora in modo evidente.

Il nucleolo plasmatico si conserva inalterato tanto nei casi di secrezione fisiologica, quanto anche dopo somministrazione di alte dosi di pilocarpina.

*
* *

Le modificazioni nucleari che ho sopra descritto dimostrano a sufficienza l'importanza del nucleo nella funzione di secrezione.

Non altrimenti potrebbe essere interpretrato l' aumento di volume del nucleo: aumento che va di pari passo col progredire della attività secretiva della cellula e che raggiunge il suo massimo nel massimo della secrezione per ritornare poi al suo volume normale appena che il prodotto di secrezione cellulare viene eliminato al difuori.

Queste modificazioni morfologiche del nucleo da me riscontrate, confermano pienamente le osservazioni degli autori che ho ricordato al principio di questa nota e che dimostrano come il nucleo non rimanga indifferente nel lavorìo cellulare.

Ma le modificazioni di struttura che presenta il nucleo durante le diverse fasi dell' attività cellulare nelle glandule del veleno dello *Spelerpes*, dimostrano qualche cosa di più importante e risolvono un quesito che finora era rimasto insoluto.

Ho detto infatti come fosse sconoscinto il meccanismo col quale il nucleo prende parte alla funzione di secrezione.

In queste osservazioni è resultato in modo evidente che, coll' aumentare di volume, il nucleo perde un certo numero di granulazioni carioplasmatiche, le quali si fanno anche più rare nell' ultima fase della secrezione.

Questa modificazione del nucleo rispetto al suo contenuto permane qualche tempo dopo che la secrezione è compiuta e che il prodotto di secrezione è stato riversato al di fuori.

Solamente dopo un po' di tempo nel nucleo ricominciano ad aumentare le granulazioni carioplasmatiche fino a riempire di nuovo tutti gli spazi liberi del carioplasma.

Il fatto notevole che la scomparsa delle granulazioni carioplasmatiche coincide colla comparsa nel citoplasma, subito al difuori del nucleo, di granulazioni uguali a quelle per forma e per reazione verso le sostanze coloranti e il fatto che tanto più scarse sono le granulazioni nucleari, tanto più numerose si presentano quelle del citoplasma mi pare provi a sufficienza che le granulazioni del citoplasma, devono ritenersi di origine nucleare e che quindi il nucleo partecipa all' attività secretiva dell' organismo cellulare somministrando al citoplasma delle sostanze che hanno già subìto una elaborazione endonucleare.

Questo è anche confermato dal fatto che durante il periodo di riformazione delle granulazioni carioplasmatiche, in quel periodo cioè che segue immediatamente alla eliminazione dei prodotti di secrezione cellulare, non compaiono nel citoplasma granulazioni, mentre queste ricominciano a comparire quando il nucleo si è già arricchito di granulazioni carioplasmatiche.

Le granulazioni che compaiono nel citoplasma e che hanno da prima le stesse dimensioni di quelle nucleari, vanno man mano aumentando di volume fino a raggiungere delle dimensioni assai notevoli.

La colorazione colla miscela di Biondi mentre presenta dei reali vantaggi per studiare le modificazioni strutturali del nucleo, non permette di stabilire le differenze di natura chimica che passano fra le granulazioni piccole che si trovano di preferenza in corrispondenza del contorno nucleare e le granula-

zioni più grandi che si trovano invece verso le parete della cellula che guarda il lume dell' acino glandulare.

Certo è che il loro aumento considerevole di volume dimostra che queste granulazioni di origine carioplasmatica devono aver subìto dei cambiamenti notevoli nel citoplasma.

Con altri metodi sarà possibile distinguere queste differenze.

A me oggi basta di confermare con queste osservazioni un fatto che ho constatato in altre mie ricerche fino dal principio del 1894 e che cioè : *il nucleo cellulare partecipa alla funzione di secrezione somministrando al citoplasma dei materiali che hanno già subìto una elaborazione endonucleare e che, modificati nel citoplasma stesso, sono destinati a divenire prodotti di secrezione.*

BIBLIOGRAFIA

1. Carnoy J. B., La biologie cellulaire. — Étude comparée de la cellule dans les deux règnes. 1884.
2. Demoor J., Contribution à l'étude de la physiologie de la cellule (indépendence fonctionnelle du protoplasma et du noyau). (Archives de Biologie, tomo XIII, fasc. 2°, 1894.)
3. Eimer, Die Entstehung der Arten auf Grund von Vererben erworbenen Eigenschaften nach den Gesetzen organischen Wachsens. Jena, 1888.
4. Haberlandt, Ueber die Beziehungen zwischen Iniection und Lage des Zellkerns bei den Pflanzen. Jena, 1887.
5. Helm F. E., Ueber die Spinndrüsen der Lepidopteren. (Zeitschr. f. wiss. Zool., Bd. 26, 1876.)
6. Hertwig O., Beiträge zur Kenntniss der Bildung, Befruchtung u. Theilung des thierischen Eies. (Morphol. Jahrb., Bd. I, 1876 u. Bd. III, 1877.)
7. Hofer, Exp. unters. über den Einfluss des Kerns auf das Protoplasma. (Jena Zeitschr, f. Naturwissensch., Bd. XXIV.)
8. Korschelt E., Beiträge zur Morphologie und Physiologie des Zellkernes. (Zool. Jahrb. Abtheil. f. Anat. u. Ontogenie der Thiere, Bd. IV, 1889.)

9. LEYDIG F., Lehrbuch der Histologie des Menschen und der Thiere. Frankfurt, 1857.
10. MECKEL H., Mikrographie der Drüsenapparate einiger niederer Thiere. (Arch. f. Anat. u. Phys., 1846.)
11. VERWORN, Die physiologische Bedentung des Zellkerns. (Pflüger's Arch., Bd. 51, 1889.)
—— Die Bewegung der lebendigen Substanz. Jena, 1892.
12. ZADDACH G., Untersuchungen über die Entwickelung und den Bau der Gliederthiere. (Die Entwickelung des Phryganideneies. Berlin, 1854.)

SPIEGAZIONE DELLA TAVOLA

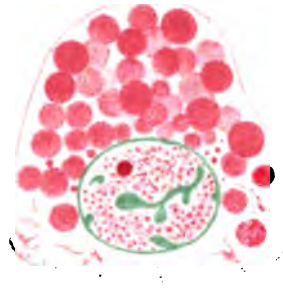
I disegni furono fatti da preparati coloriti colla miscela di Biondi e osservati con un microscopio Reicherts. Ob. $^1/_{12}$ imm. omog. semiapocromatico e Oc. 3.

Figura 1. — Cellula glandulare al principio della secrezione. — Nucleo di dimensioni normali con numerose granulazioni carioplasmatiche.

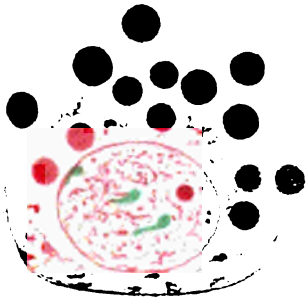
Figura 2. — Cellula glandulare nel massimo della sua attività di secrezione allo stato fisiologico. — Nucleo aumentato di volume e con scarse granulazioni carioplasmatiche.

Figura 3, 4. — Cellule glandulari dopo la somministrazione del cloridrato di pilocarpina. — Nuclei considerevolmente aumentati di volume. Nel carioplasma non si scorge più traccia di granulazioni. Il filamento nucleinico (Fig. 4) è scomparso.

1.



2.



3.

4

A. Trambusti

Istituto d' Anatomia Patologica di Firenze, Direttore Prof. G. Banti.

NEFRITE PRIMITIVA
DA STAPH. PYOG. ALBUS

DEL

DOTT. S. DESSY

2° Aiuto.

Casi di nefriti acute, primitive, d'origine batterica, furono pubblicati in discreto numero, ed a tutti sono noti quelli di Pansini, di Jeanselme, di Delpeuch, di Bergonzini, ed i più recenti del dott. Baduel e del Sacaze.

Ma i casi di nefriti primitive da stafilococco piogeno non paiono frequenti, se si considera la letteratura, ed a me non sono noti che quelli di Bergonzini (staf. albo), di Delpeuch (staf. aureo), di Baduel (staf. albo), e quello, recentissimo, di Sacaze (staf. albo), se bene quest' ultimo dubbio perchè nè furono fatti in vita esami batteriologici delle orine e del sangue, nè tali ricerche furono praticate poi sul cadavere, e solo fu concluso per una etiologia stafilococcica della nefrite, perchè nell'individuo in cui questa si verificò, fu trovato lo stafilococco albo sotto l'escara di due piccole escoriazioni che il malato si era fatte ad una mano qualche tempo prima dello iniziarsi della lesione renale.

Il caso che io voglio riferire è interessante anche perchè l'infermo, essendo morto in seguito ad una malattia intercorrente, mi è possibile riferire anche il reperto necroscopico.

Passo senz' altro alla storia.

B. Carlo, sguattero, celibe, d'anni 19, entra nell'ospedale di Santa Maria Nuova il 26 settembre 1894 per nefrite.

Anamnesi remota. — Vaccinato a 6 mesi: ebbe da bambino la rosolia: non soffrì mai nè di scarlattina, nè di vajuolo. Passò gli anni della fanciullezza in perfetta salute: a 13 anni cadde in Arno, nella stagione invernale, senza buscarsi neppure un raffreddore. A 16 anni pare avesse sofferto di una malattia qualificata dal medico curante per febbre reumatica, durante la quale sarebbero comparsi edemi palpebrali fugaci, accompagnati da oliguria. A 18 anni contrasse una uretrite blenorragica, che decorse senza complicanze e guarì in poco tempo completamente.

Anamnesi prossima. — Verso la fine di agosto, cioè un mese prima del suo ingresso nell'ospedale, si contuse una gamba piuttosto fortemente. Guarì, pare, in non molti giorni, senza che avvenisse suppurazione. Nove giorni prima della sua ammissione nell'ospedale, in seguito ad una lunga passeggiata in velocipede ed a copiose libazioni, dovette mettersi a letto, accusando malessere generale, cefalea, e senso di boccone alla gola. Ebbe febbre nella nottata. L'indomani crebbe il senso molesto di boccone alle fauci e comparve leggero edema palpebrale. La quantità delle orine diminuì visibilmente in questo giorno e nei successivi. La sensazione molesta di boccone alle fauci perdurò e non lasciò mai l'infermo fino al giorno della morte. La febbre continuò, ma pare si mantenesse leggera: crebbero la cefalea e gli edemi palpebrali, che si diffusero a gran parte del volto. A tutto questo si aggiunse negli ultimi giorni una grande intolleranza per le bevande e per i cibi, che venivano vomitati quasi appena ingeriti.

Il giorno 26 settembre, durando questo stato di cose, entrò nell'ospedale, con una temperatura, la sera dell'ammissione, di 38°,6.

Il 27 mattina vidi l'ammalato. Notai sensorio perfettamente integro; edema discretamente notevole delle palpebre e del viso, non molto intenso alla regione perimalleolare, leggero al palato molle ed all'ugola. Non esiste traccia di liquido nelle cavità sierose. La punta del cuore batte nel 5° spazio intercostale di sinistra, un po' all'indentro della linea mamillare: i toni sono netti su tutti i focolai d'ascoltazione: il secondo tono aortico è un poco rinforzato. Aumentata la zona d'ottusità splenica. Nei giorni successivi fino al 2 ottobre le condizioni si mantengono presso a poco le medesime: la febbre, remittente il mattino, si mantiene intorno ai 38° gradi; persistono la cefalea ed il vomito frequente.

La sera del 2 ottobre la temperatura sale a 40°: contemporaneamente si notano in corrispondenza del collo e degli arti inferiori alcune papule di colorito roseo, poco rilevate, assai ben distinte l'una dall'altra anche nei punti in cui sono in numero maggiore. Il giorno seguente l'eruzione è assai più copiosa e presenta tutti i caratteri del morbillo: la faccia è la più colpita, meno gli arti inferiori, meno ancora il tronco, discretamente gli arti superiori. L'edema del volto è cresciuto notevolmente, specie alle palpebre, tanto che riesce impossibile all'ammalato di aprire gli occhi: vi è anche edema e forte iniezione delle congiuntive, che secernono in abbondanza un liquido cremoso, bianco latteo. Divaricando a forza le palpebre,

l'ammalato mostra chiaramente di non poter sopportare la luce. La faringe è arrossata, tumida e spalmata da liquido viscoso; la lingua è impaniata, con margini rossi: dal naso fluisce in copia una mucosità irritante, che lascia rosse e disepitelizzate le parti con cui viene a contatto: le pinne nasali e la parte alta del labbro superiore presentano perciò delle leggere abrasioni, che si vanno ricoprendo rapidamente di croste.

In questa nuova fase della malattia non si notano fenomeni degni di speciale menzione da parte degli organi toracici, all'infuori di qualche rantolo a grosse e medie bolle, nei due lati, e di una maggiore accentuazione del 2° tono aortico. L'area d'ottusità della milza è notevolmente ingrandita: lo stesso è di quella del fegato, il cui margine discende quasi tre dita trasverse sotto l'arco costale.

Nei giorni successivi la cefalea aumenta, il vomito si fa più frequente, l'edema del volto si fa più intenso, mentre attorno ai malleoli rimane pressochè stazionario: la temperatura oscilla intorno ai 39°; l'eruzione confluisce al volto tanto da formare un arrossamento uniforme, mentre rimane bene distinta nel resto del corpo. Negli ultimi due giorni l'epidermide del volto comincia a staccarsi in piccole pellicole furfuracee: in queste condizioni l'ammalato muore quasi improvvisamente alla mezzanotte del 6 ottobre.

Necroscopia. — Fu eseguita 12 ore dopo la morte, essendo il cadavere in ottime condizioni di freschezza.

Abito esterno. — Costituzione atletica, regolarissima: masse muscolari ed adipe sotto-cutaneo bene sviluppati; rigidità cadaverica persistente. La faccia è uniformemente arrossata e ricoperta da scarse squamme furfuracee: su tutto il corpo, ma più abbondanti in corrispondenza degli arti inferiori, si scorgono numerose papule isolate o riunite in gruppi, poco rilevate, di colorito roseo, separate fra loro da pelle avente il colorito normale. Edema perimalleolare non molto notevole, assai più intenso al volto ed alle palpebre, che sono fortemente serrate l'una contro l'altra, e divaricate lasciano scorgere la congiuntiva rossa, tumefatta e spalmata da un liquido denso, d'aspetto purulento. Il bordo delle pinne nasali è tumefatto e ricoperto in qualche punto da piccole croste, tolte le quali restano delle lievissime ulcerazioni.

Torace. — Area cardiaca normale: scarse aderenze connettivali lasse fissano alla gabbia toracica la parte laterale ed alta del lobo superiore del polmone sinistro: i due lobi di questo aderiscono fra di loro per un largo ponte membranoso, assai tenace. Entrambi i polmoni sono fortemente enfisematosi; hanno integri gli apici ed integre le ghiandole peribronchiali, leggermente arrossata la mucosa dei bronchi grossi e medi; presentano sparse qua e là piccole emorragie sottopleuriche, ed altre più grandi parenchimali. Il cuore è di volume proporzionato alla statura ed alla robustezza dell'individuo; le pareti del ventricolo sinistro sono però leggermente ipertrofiche; il miocardio è contratto, di consistenza legger-

mente diminuita, di colorito rosso-giallastro. Gli orifizi e gli apparati valvolari sono integri.

Addome — Fegato assai grosso, sporgente dall'arco costale: pesa 2850 gr., ha margini grossi, qua e là presenta delle aree di colorito più chiaro, che spiccano sul colore giallo-rossastro uniforme del resto dell'organo. La consistenza del parenchima epatico è diminuita; le superfici di taglio sono liscie, lucenti, e lasciano unta la lama del coltello. La cistifellea contiene poca bile rossigna, filante. Milza grossa: pesa 360 gr., di colorito rosso-scuro sulle superfici di taglio, molle, con follicoli tumefatti, assai evidenti. I reni sono enormi: il destro pesa 550 gr., il sinistro 690 gr.: hanno capsula assai sottile; presentano alcuni infossamenti alla superficie, ed in corrispondenza di essi la capsula è leggermente inspessita, opaca ed aderente. Le stellule venose sono iniettate, assai evidenti. Sulle superfici di sezione si notano i seguenti fatti: la sostanza corticale è di spessore molto aumentato (raggiunge in qualche punto 22 millimetri), somiglia per il colore a carne di pesce lesso, è striata in rosso, sporge alquanto sul piano in cui si trova la superficie di sezione delle piramidi. Gli spazi interpiramidali sono assai più larghi che normalmente (in qualche punto 30 mill.). Le piramidi hanno dimensioni pressochè normali: sono iniettate alla base e pallide in corrispondenza degli apici. I bacinetti hanno aspetto e capacità normali: normali sono pure il calibro degli ureteri e la loro mucosa, normali la vescica e l'uretra.

Riporto le misure principali del rene sinistro:

Lunghezza		Cm. 17
Larghezza		» 9
Spessore		» 6
Altezza della corticale	minima	Mill. 13
	massima	» 22

Ed ecco ora il risultato della ricerche praticate così in vita come dopo morte, per chiarire l'eziologia di questo caso di nefrite primitiva e per scoprire le lesioni dei vari visceri, concomitanti alla lesione renale.

Esame fisico-chimico delle orine. — La quantità delle orine si mantenne intorno ai 600 cc. nelle 24 ore fino al 1° ottobre, giorno precedente a quello in cui apparvero le prime tracce della eruzione morbillosa; fu di 500 cc. il 2 ottobre, e si mantenne poco al di sotto di questa cifra, con un minimum di 250 cc. il giorno della morte. Il colore delle orine era giallo-rossastro, la densità piuttosto alta (1018-1025), l'aspetto torbido, il sedimento

abbondante, biancastro. La quantità dell'albumina variò nel seguente modo:

27	settembre	2	‰
28	»	2	»
1	ottobre	4	»
3	»	9	»
4	»	14	»
5	»	16	»

Negli ultimi giorni l'orina, privata della sua albumina e filtrata, riduceva i reattivi del Fehling e del Nyländer. Sempre si ebbe la reazione dell'emoglobina.

Il sedimento, esaminato al microscopio, appariva composto da cilindri granulosi ed epiteliali, in gran parte frammentati da molte cellule dell'epitelio renale, variamente alterate, da globuli rossi e bianchi in gran numero; alcuni di questi ultimi aderivano, talora ricoprivano interamente i cilindri renali.

Esame batteriologico delle orine e del sangue, in vita. — Disinfettati accuratamente il glande, il prepuzio ed il meato urinario, raccolgo il 28 settembre per la prima volta, in recipiente sterilizzato, l'orina, dopo averne lasciata fluire una certa quantità. Lascio depositare per alcuni minuti, ed aspiro con pipetta sterilizzata la parte inferiore, più torbida, del liquido, e con essa faccio esami diretti e colture in gelatina e su agar, per disseminazione. Per gli esami diretti aspetto anche che il sedimento si sia formato più abbondante e più denso. Nei vetrini debitamente preparati e colorati con la soluzione di violetto di genziana dell' Ehrlich, trovo dei cocchi isolati, alcuni nelle cellule dell'epitelio renale e nei cilindri, i più liberi; essi rimangono colorati col metodo del Gram. Dalle colture fatte con varia quantità d' orina ottengo sull' agar un discreto numero di colonie rotonde, a margini netti, rilevate, opache, biancastre: nella gelatina, dopo 3-4 giorni, le colonie sono grosse come teste di spillo, biancastre, e cominciano a fondere il mezzo nutritivo. Faccio trapianti per strisciamento su agar inclinato, ed ottengo dopo 24 ore in ciascun tubo una strisciarella bianco-lattea, rilevata, opaca, emanante un forte odore di colla d'amido acido,

che nei giorni successivi si allarga formando un nastricino rilevato, di colore bianco-latteo. Lascio alcuni tubi alla luce per molti giorni, ed il colore della coltura non varia affatto. I vetrini fatti con dette colonie dimostrano trattarsi di cocchi disposti a gruppi, resistenti al metodo del Gram. Faccio pure trapianti su patate: anche su queste il cocco si sviluppa bene producendo una vegetazione rilevata, bianca. Nei trapianti per infissione in gelatina, questa comincia a fondersi dopo 3-4 giorni; la liquefazione progredisce abbastanza rapidamente e, quando è compiuta, la vegetazione si raccoglie in fondo al tubo in forma di deposito bianco.

Pratico un secondo esame il giorno 30 settembre, e questa volta faccio colture anche dal sangue raccolto in discreta abbondanza da una profonda incisione nel polpastrello del dito medio, che lavo prima con sapone per cinque minuti, poi con alcool assoluto ed etere, quindi involgo per una mezz'ora in una compressa imbevuta in una soluzione di sublimato al 2 per mille, ed infine lavo di nuovo accuratamente con alcool assoluto e con etere.

Lascio sgorgare le prime goccie di sangue, e poi ne raccolgo in tubo sterilizzato circa 3 cc.: con questi faccio vetrini e colture per disseminazione su agar ed in gelatina. Nei vetrini scarsi cocchi resistenti al metodo del Gram. Nelle colture su agar ed in gelatina poche colonie di un cocco che lo studio successivo dimostra avere gli identici caratteri del cocco isolato dall'orina nel primo esame. Anche con questo secondo esame ottengo dall'orina lo stesso microrganismo, ed esso soltanto.

L'ultimo esame, così dell'orina come del sangue, lo faccio il 3 ottobre, e con identici resultati: questa volta faccio, con una cannula a doppia corrente, debitamente sterilizzata, la disinfezione della vescica e dell'uretra con una soluzione di bicloruro di mercurio al 0,25 per mille, alla quale faccio seguire una irrigazione con acqua sterilizzata, per allontanare ogni più piccola traccia di sublimato.

Credo di dover insistere sul fatto che i resultati ottenuti in ciascuno dei tre esami furono nettissimi e costanti: tutte le colonie erano costituite dal cocco di cui ho sopra riferiti i ca-

ratteri. Questo cocco era di gran lunga più abbondante nelle orine che non nel sangue. Per i caratteri culturali ed il suo modo di comportarsi rispetto ai colori d'anilina, per la sua caratteristica disposizione a grappoli, per la forma, per le dimensioni, appariva chiaro trattarsi in questo caso di uno stafilococco, e più precisamente dello stafilococco albo, ciò che venne in seguito confermato anche dagli esperimenti sugli animali.

Esami batteriologici eseguiti dopo morte. — La necroscopia essendo stata eseguita 12 ore dopo la morte, ed il cadavere conservato in ghiacciaia, potei ottenere anche con questo esame resultati nettissimi, e non avere sui mezzi di coltura neppure lo sviluppo del *bacterium coli*, ospite abituale quando si facciano delle indagini batteriologiche sul cadavere in condizioni di queste meno-eccellenti.

Dopo aver aperto il pericardio con istrumenti sterilizzati, cauterizzo col termocauterio del Paquelin la faccia anteriore del ventricolo destro, faccio in mezzo alla superficie cauterizzata con un coltello arroventato una incisione profonda, ed aspiro con pipetta sterilizzata 5 cc. di sangue. Con le medesime precauzioni apro la vescica ed aspiro 20 cc. circa d'orina. Faccio con quello e con questa colture per disseminazione sull' agar ed in gelatina. Faccio pure colture dal rene e dalla milza.

Ecco i resultati ottenuti:

Le colture fatte col succo splenico rimangono sterili. Quelle fatte col sangue, con l'orina e con il succo renale, danno luogo allo sviluppo di due forme batteriche, una delle quali ha tutti i caratteri di quella ottenuta con gli esami fatti con l'orina e col sangue in vita. L'altra forma ha i caratteri seguenti: le colonie ottenute per disseminazione sulla superficie dell' agar sono dopo 24 ore, piccole, leggermente grigiastre, perfettamente rotonde: le colture fatte per strisciamento sulla superficie dell'agar danno luogo a piccole colonie rotonde, opache, grigiastre, che non si estendono con l' invecchiare della coltura, non aumentano di volume e rimangono bene isolate. Nelle colture in brodo, questo rimane chiaro anche dopo molti giorni, mentre i batteri si accumulano sul fondo della provetta. Nelle colture per disseminazione nella gelatina, solo dopo quattro o cinque

giorni si osservano dei puntini tondi grigiastri, che non crescono nei giorni successivi, non fondono la gelatina; quelle superficiali conservano la loro forma senza produrre nessuna membranella all'intorno della colonia sferica. Nelle colture per infissione, così in gelatina come in agar, si ha lo sviluppo di numerosissime colonie assai piccole, sferiche, lungo tutta la linea d'infissione. All'esame dei vetrini fatti con l'acqua di condensazione o con le colture in brodo, si trovano lunghe catene di cocchi resistenti al metodo del Gram talora assai bene, talora incompletamente od affatto, a seconda del tempo durante il quale si fa agire sui vetrini la soluzione jodo-jodurata. L'inoculazione sotto-cutanea di questo batterio, produce — se si adoperano grandi quantità di materiale — la morte del coniglio in 2-4 giorni. Nel punto d'iniezione si trova edema del cellulare sottocutaneo ed una raccolta limitata di pus: in due casi ottenni anche una pleurite siero-fibrinosa limitata ad un sol lato. Nell'essudato di questa, nel sangue, nel liquido dell'edema e nel pus trovai numerosi cocchi, alcuni accoppiati, i più disposti a catenelle, resistenti al metodo del Gram, sprovvisti di capsula.

Esame istologico dei vari organi. — *A) Reni.* In questi esistono alterazioni dello stroma e del parenchima, così le une come le altre assai più notevoli e più gravi nella sostanza corticale che nella midollare, ed alterazioni vasali.

Le alterazioni dello stroma consistono essenzialmente:

1° In una infiltrazione parvicellulare estesissima ed assai abbondante; i linfociti non sono uniformemente distribuiti, formano in alcuni punti degli accumuli più compatti, in altri punti sono più diradati, in altri, infine, mancano completamente (fig. 1ª, *a*). È però degno di nota il fatto, che mentre ciò è quasi la regola per la midollare, specialmente nei punti più prossimi alle papille, sono più rari i punti della corticale in cui l'infiltrazione manca interamente. Osservando i preparati a piccolo ingrandimento, si vede assai chiaramente il progressivo diminuire del numero dei linfociti man mano che dalla corticale si passa alla midollare.

2° Tra le maglie dello stroma si notano anche, qua e là, degli accumuli di globuli rossi fuorusciti dai vasi.

3° Il connettivo intertubulare è assai più abbondante del normale ed è costituito da fasci di fibrille che circondano i tubuli a modo d'anello (fig. 1ª, *b*). In molti punti le fibrille appariscono come dissociate e negli spazii frapposti si vede una sostanza granulosa che è assai probabilmente dell'albumina, precipitata dai liquidi fissatori. Alle alterazioni sopra riferite dobbiamo dunque aggiungerne una quarta: l'edema del connettivo intercanalicolare.

Le alterazioni del parenchima sono molteplici e diverse nei vari segmenti dei tubuli orinari. Procedendo per ordine si ha:

1° Nel glomerulo: degenerazione amiloide delle anse glomerulari, la quale colpisce quasi tutti i glomeruli, non però tutte le anse di ciascun glomerulo (fig. 1ª, *c*). Dove è più estesa ed intensa, questa degenerazione ha così ingrossate le anse glomerulari, che il glomerulo ne risulta alquanto più grosso che non normalmente (270-320 μ) e sembra quasi contenuto a forza nella capsula del Bowman. Qua e là si trovano anche dei glomeruli ne' quali si nota un vero e proprio processo di sclerosi (fig. 1ª, *d*).

2° Nei tubuli contorti le alterazioni sono pure assai profonde. Il primo fatto che colpisce è in alcuni la loro grande dilatazione (fig. 1ª, *e*). In secondo luogo si nota una abbondante desquamazione epiteliale: nel lume dei tubuli sono contenute in gran copia le cellule epiteliali più o meno alterate (fig. 1ª, *e*). Alcune hanno il nucleo ancora colorabile, in apparenza sano; in altre il nucleo si colora imperfettamente; in altre poi non si colora affatto, e ciò si verifica anche per alcune delle cellule che ancora aderiscono alla parete del tubulo. Vi ha anche frammentazione della cromatina; gocciole di cromatina trattenute ancora nell'interno del protoplasma cellulare, o libere interamente nel lume del canalicolo, si trovano quasi in ogni punto delle sezioni. In alcuni tubuli è deposta una sostanza granulare non colorabile con i colori nucleari, simile a quella che esiste tra le maglie dello stroma, e che è assai probabilmente albumina precipitata dai liquidi fissatori. Oltre alle cellule epiteliali desquamate si osservano nel lume di qualche canalicolo dei globuli bianchi, talora in numero assai grande, specialmente nei punti in cui l'infiltrazione parvicellulare dello stroma è più

abbondante (fig. 1ª, *f*). L'epitelio aderente ancora alla parete canalicolare, specialmente nei tubuli dilatati, non ha la forma e l'altezza normali: invece di essere alto e cubico, è basso e piatto, tanto da somigliare talora ad un endotelio. In alcuni tubuli, assai scarsi invero, si vedono o aderenti alla parete o anche libere entro il lume canalicolare, alcune cellule epiteliali il cui nucleo è in movimento cariocinetico.

2° Nelle anse del Henle le lesioni dell'epitelio sono molto meno gravi e meno uniformemente distribuite. Molte anse hanno aspetto e diametro perfettamente normali; in molte altre invece, mentre la parte stretta è normale, la parte larga ha un lume assai più ampio che normalmente e l'epitelio presenta le alterazioni descritte per i canalicoli contorti. A tutto ciò deve aggiungersi la presenza, nell'interno di quasi tutte le anse malate, di cilindri granulosi che occupano tutto il lume canalicolare e sono qua e là rivestiti dalle cellule desquamate e da globuli bianchi.

4° Nei tratti intercalari e nei tubuli retti, si può dire che non esista alterazione alcuna dell'epitelio: in molti tubuli però sono contenuti cilindri identici a quelli che furono riscontrati nelle anse del Henle, e che evidentemente provengono dai tubuli più alti.

Nei pezzi trattati con l'acido osmico si nota come la degenerazione grassa sia quasi affatto mancante: solo in qualche cellula dei tubuli contorti si vedono scarse gocciole adipose tinte in nero dal reattivo.

Relativamente alle lesioni vasali, ho già detto come molte delle anse glomerulari fossero colpite da degenerazione amiloide: questa non era limitata ai glomeruli soltanto, ma si estendeva anche ad alcune arteriole della corticale e della midollare.

B) Fegato. Le cellule epatiche non presentano lesioni molto notevoli: tutti i nuclei, o quasi tutti, assumono assai bene i colori nucleari: il connettivo è per sede e per quantità normale: la sola lesione che si riscontra nelle sezioni e che è messa assai bene in evidenza dall'acido osmico, si è la degenerazione grassa, più notevole nella parte centrale dei lobuli epatici, ed assai irregolarmente distribuita. In alcuni lobuli infatti essa è assai

intensa ed assai estesa, mentre in altri manca affatto ed in altri è poco notevole. I vasi intralobulari sono in ogni punto delle sezioni alquanto dilatati e contengono gran copia di sangue.

C) Milza. In questa le lesioni sono molto intense ed estese. I corpuscoli di Malpighi sembrano sani e le cellule che li compongono prendono abbastanza bene i colori nucleari. Nella polpa splenica invece si ha una necrosi estesissima e profonda, di modo che quasi nessun nucleo si colora con le varie soluzioni adoperate (cocciniglia, carminio litico, boracico, alluminato, ematossilina, paracarminio). I vasi arteriosi e venosi appariscono in ogni punto integri.

D) Polmone. Nei punti in cui esistevano l'emorragie, si vede sulle sezioni come gli elementi del sangue abbiano invaso e riempito gli alveoli: nelle pareti alveolari non vi sono più elementi colorabili con i colori nucleari, mentre intorno, dove il tessuto non è infiltrato da sangue, i nuclei si colorano assai bene. Alla periferia delle zone emorragiche si nota una infiltrazione reattiva parvicellulare, non molto abbondante.

Esame batteriologico dei reni fatto sulle sezioni. — Le sezioni del rene, previamente colorate con il litio-carminio o la cocciniglia del Mayer, sono trattate col metodo del Gram; altre sezioni sono colorate con la soluzione di bleu di metilene del Loeffler: in tutte si trovano scarsi cocchi resistenti al Gram, più abbondanti dove l'infiltrazione parvicellulare è più intensa. Va notato che nell'ultimo esame batteriologico dell'orina praticato durante la vita, la quantità delle colonie sviluppatesi nei mezzi di coltura era minore che non nei primi esami, sebbene si fosse adoperata per infettare i mezzi nutritivi sempre la medesima quantità di materiale. Nelle colture fatte dall'orina raccolta nella vescica del cadavere, la quantità delle colonie era ancor minore: questa è certamente la ragione per cui nonostante le imponenti lesioni istologiche nelle sezioni dei reni furono riscontrati solo pochi batteri.

Questi, in complesso, i risultati da me ottenuti con lo studio di questo caso di nefrite primitiva. La costanza con la quale,

durante la vita, in tutti gli esami dell'orina e del sangue, venne dimostrata la presenza dello stafilococco albo, l'uguale reperto ottenuto nel cadavere, m'autorizzano ad ammettere che nel caso riferito si sia trattato di una nefrite infettiva prodotta dallo stafilococco.

L'esame microscopico dei reni, oltre alle alterazioni recenti, ne mostrò altre che evidentemente non si possono riferire ad una malattia della durata di pochi giorni: tali la sclerosi glomerulare, l'iperplasia dello stroma intertubulare nel laberinto e la degenerazione amiloide delle arterie. Non v'è dubbio che tali fatti dovevano datare da lungo tempo, ed io suppongo che gli edemi palpebrali di cui il malato soffrì tre anni prima della morte in seguito ad una febbre reumatica (tale almeno fu la diagnosi del medico), indicassero un attacco di nefrite. Questa deve aver proseguito poi nel silenzio di tutti i sintomi, finchè una nuova infezione, la stafilococcica, determinò un nuovo attacco di nefrite acuta.

Tra le alterazioni senza dubbio recenti dei reni ricorderò l'infiltrazione leucocitica dello stroma. Tale reperto non è frequente nelle nefriti acute e, quando esiste, l'infiltrazione parvicellulare si trova solo a piccoli focolai disseminati. Se nel mio caso essa era spiccatissima e diffusa, ciò deve probabilmente attribuirsi alla natura dell'agente patogeno, che annidatosi nei reni aveva determinato una attiva emigrazione leucocitica, senza però giungere fino a produrre la suppurazione.

Se la nefrite era stafilococcica, noi ci possiamo domandare per quale via era avvenuta l'infezione renale, o in altre parole, se la nefrite era ematogena od ascendente.

Se consideriamo:

1° che in tutti gli esami lo stafilococco fu trovato nel sangue durante la vita;

2° che non esistevano lesioni dell'uretra, vescica, ureteri che potessero far pensare ad una nefrite ascendente;

3° che nei reni le lesioni erano localizzate a preferenza nella corticale, mentre la midollare era poco lesa;

noi avremo ragione per ammettere che la nefrite fosse d'origine ematogena.

Per quale via avvenisse l'infezione sanguigna nel mio caso non è facile dire. Si deve forse supporre che la porta d'ingresso fosse rappresentata dalla contusione alla gamba di cui l'individuo soffrì 30 giorni circa avanti di ammalare? Non oserei affermarlo, perchè ignoro anche se quella contusione fosse accompagnata da ferite cutanee. Ma gli esempi delle endocarditi primitive dimostrano come talora sia impossibile scoprire le vie per le quali i batteri si sono fatta strada nell'organismo, bastando a ciò lesioni lievissime, sia della pelle, sia delle mucose, le quali per la loro leggerezza possono sfuggire o possono anche essere guarite al momento dell'esame necroscopico.

Qualunque sia stata la porta d'ingresso, sembra che gli stafilococchi penetrati in circolo abbiano determinato una stafilococcemia; così si spiega il reperto positivo costante avuto con l'esame del sangue. È probabile che la nefrite sia stata resa più facile e più intensa dalle lesioni che precedentemente esistevano nei reni. Questi organi presentavano senza dubbio un *locus minoris resistentiae*, e facilmente potevano risentire l'influenza patogena dei batteri in essi soffermati.

Esperienze fatte sugli animali con lo stafilococco albo. — Riferisco senza entrare in soverchi particolari i risultati ottenuti negli animali con le iniezioni delle colture di stafilococco albo, e mi riservo di trattare in un altro lavoro più minutamente questo argomento, quando avrò condotte a termine le ricerche intraprese.

Poichè lo stafilococco ottenuto dall'orina appariva per tutti i suoi caratteri affatto identico a quello ottenuto dal sangue, credetti di potere senza pregiudizio valermi del primo nelle mie ricerche.

Sperimentai sui conigli, talora inoculando le colture in brodo nella vena marginale dell'orecchio o nelle vene della parete addominale, talora anche limitandomi ad iniezioni sottocutanee. In tutti i casi lo stafilococco si mostrò pochissimo virulento. La morte dell'animale avveniva solo dopo un tempo piuttosto lungo; ripetendo le iniezioni ogni giorno, ed usando in ciascuna iniezione molto materiale, occorrevano circa dieci giorni; ma facendo iniezioni meno abbondanti e più distanziate,

la morte del coniglio non avveniva se non dopo un mese all'incirca. L'orina raccolta giorno per giorno conteneva, già dopo le prime iniezioni, albumina nella quantità di 0,50 ad 1 per mille: quest'ultima cifra non era raggiunta che negli ultimi giorni che precedevano la morte. In un coniglio, cui avevo fatta una iniezione di una piccolissima dose di cantaridina allo scopo di produrre una irritazione del rene, l'iniezione intravenosa di una coltura in brodo di stafilococco, praticata alcuni giorni dopo quella di cantaridina, quando il coniglio si era perfettamente ristabilito e l'albumina era affatto scomparsa dalle orine, produsse un albuminuria dell' 1 $^1/_2$ per cento.

Nell'orina contenuta in vescica, l'esame microscopico dimostrava la presenza di globuli bianchi, di cilindri granulosi, di elementi renali: in un caso la mucosa vescicale era lievemente arrossata e spalmata di mucco, e l'orina conteneva grossi fiocchi biancastri costituiti da cocchi riuniti a grappolo, resistenti al Gram, tenuti assieme da una sostanza avente l'aspetto e le reazioni della mucina. I reni nei casi in cui l'infezione aveva avuto un decorso più rapido, presentavano una viva iniezione in corrispondenza della parte più periferica della midollare: la corticale era pallida, finamente striata in rosso. Nei casi in cui l'infezione aveva decorso più lentamente, si vedevano attraverso alla capsula delle zone di colorito più chiaro, in corrispondenza delle quali la superficie del rene presentava delle depressioni lievissime ed aderiva alla capsula. Negli altri organi nulla di notevole. Nelle culture fatte dal rene e dall'orina si ebbe sempre lo sviluppo di numerose colonie di stafilococco albo; in quelle fatte col sangue talora non s'aveva sviluppo alcuno di batteri.

L'esame istologico dei reni fece scoprire in essi le seguenti lesioni. Nei casi in cui l'infezione aveva avuto un decorso più rapido si notavano, sparse irregolarmente nelle sezioni, delle piccole zone di parenchima renale in cui più non esistevano nell'epitelio dei tubuli nuclei colorabili con i soliti mezzi: in altri punti i nuclei si coloravano male e diffusamente per diffusione della cromatina. Queste alterazioni colpivano i tubuli contorti e la porzione larga delle anse del Henle: i limiti cellulari

che nel rene normale del coniglio sono assai netti, qui non erano più evidenti: alcune cellule distaccatesi dalla parete erano libere nell'interno dei tubuli. Oltre a questi fatti, si notavano qua e là nello stroma degli accumuli di linfociti ed in mezzo ad essi alcuni elementi fusati con nucleo allungato, grosso, che prendeva il colore assai meno dei linfociti, elementi, insomma, che avevano l'apparenza dei fibroblasti. Nei glomeruli si osservava la caduta dell'epitelio che riveste le anse e di quello che tappezza il foglietto parietale della capsula, e la presenza nell'interno della capsula di una sostanza granulosa avente i caratteri dell'albumina.

Dove l'infezione aveva avuto un decorso più cronico, le lesioni erano più gravi.

Qua e là sulle sezioni si vedevano zone di sclerosi: spessi fasci di connettivo jalino provvisto ancora di molti nuclei fusati, si addentravano fra tubulo e tubulo in modo da aumentare notevolmente la distanza che in condizioni normali li separa (fig. 2ª, *a*). Questo connettivo, in mezzo al quale si trovavano in qualche punto degli accumuli di linfociti (fig. 2ª, *b*), circondava strettamente glomeruli, tubuli contorti e vasi; si spingeva da una parte verso la midollare con decorso irregolare, dall'altra talora fino al connettivo della capsula, col quale si confondeva. Alcuni dei tubuli che erano in queste zone di sclerosi avevano calibro più ampio del normale, epitelio assai basso tanto da acquistare una forma cubica schiacciata (fig. 2ª, *c*): altri non presentavano più traccia di lume, perchè le cellule del loro epitelio erano addossate l'una all'altra (fig. 2ª, *d*). In molte cellule i nuclei non si coloravano più o si coloravano diffusamente. La cavità delle capsule del Bowman era molto ampia, talora amplissima: i glomeruli piccoli, ricchi di nuclei, alcuni dei quali affusati.

I conigli infettati con lo stafilococco albo presentavano dunque delle svariate lesioni renali, somiglianti assai a quelle riscontrate nei reni dell'individuo che servì a questo mio studio. Non voglio dare peraltro a questo fatto una soverchia importanza, perchè è noto che molti sono i batteri capaci di dare delle nefriti negli animali: a me basti l'avere stabilito speri-

mentalmente che c'è fra questi batteri anche lo stafilococco albo, il quale è anzi capace di determinare nefriti a decorso rapido e lento, giungenti fino allo stadio della sclerosi.

Ed ora un'ultima parola a proposito dello streptococco trovato nell'orina e nel sangue del cadavere. Io non so precisamente qual valore dare a questo reperto, benchè oggi da alcuni si ammetta una relazione fra certi streptococchi e certe forme eruttive. Certamente io non oserei affermare che nel mio caso dovesse esistere un rapporto tra questo batterio ed il morbillo, anche perchè la sua presenza non fu verificata mai nelle ricerche fatte durante la vita. Per la stessa ragione non credo abbia importanza nella genesi della nefrite. L'ipotesi più probabile è che si sia trattato di una invasione agonica o postmortale. Ho creduto inutile riferire più minutamente i caratteri biologici di questo microrganismo, il quale differiva per certe proprietà dall' ordinario streptococco piogeno.

BIBLIOGRAFIA.

BABES, Ueber die an die Gegenwart von Bacterien gebundenen Nierenerkrankungen. (Wien. Med. Presse, n. 5, 1884.)

CORNIL ET BRAULT, Études sur la Pathologie du Rein, Paris, 1884.

LÉPINE R., Die Fortschritte der Nierenpathologie, Berlin, 1884.

RÉNAULT, La néphrite congestive aiguë infectieuse. (Gaz. med. de Paris, n. 17-19, 1884.)

CORNIL, Le nefriti batteriche. (Rif. Med., n. 178, 179 e 184, 1885.)

LEWIS SMITH, Nefrite idiopatica nei bambini. (Soc. Pat. di New York, seduta del 9 settembre 1885.— Ved. Riforma Medica, n. 241, pag. 4, 1885.)

PICCHINI L., Contributo allo studio delle nefriti micotiche. (Il Morgagni, maggio-giugno 1885.)

MIRCOLI, Nefriti micotiche primitive in bambini. (Rif. Med., n. 150, 1887.)

LETZERICH L., Untersuchungen und Beobachtungen über Nephritis bacillosa interstitialis primaria. — Eine neue Mycose. (Zeitschr. f. klin. Med., Bd. XIII, S. 33, 1887.)

RIVOLTA S., Di una nefrite bacillare nei bovini. (Giorn. d'Anat. e Fisiol. degli animali, 1887, fascicolo gennaio-febbraio.)

SCHNEIDER E., Beiträge zur Statistik der Aetiologie der Nephritis. (Dissert., Göttingen, 1887.)

JAKSCH, Ueber Nierenaffectionen bei Kindern. (Deut. Med. Woch., n. 40-41, 1888.)

MANNABERG, Zur Aetiologie des Morbus Brighti acutus. (Centralbl. f. klin. Med., n. 30, 1888.)

PERRET, Néphrite bactérienne primitive. (Société national de médecine de Lyon, Séance du 16 juillet 1888.)

BERGONZINI, Contributo allo studio dei microbi nelle nefriti. (Rassegna di scienze mediche, anno 4°, 1889.)

ZAMBELLI G., Di alcune forme di nefrite acuta primaria, probabilmente di origine infettiva. (Raccogl. med., 20 luglio 1889.)

FIESSINGER CH., Relation d'une épidémie de mal de Bright aigu (Gaz. de Paris, n. 39 e 40, 1890.)

ENGEL R., Zwei Fälle von primärer infectiöser Nephritis. (Prager Wochensch., n. 50, 1890.)

LOOS, Beiträge zur Lehre von den primären Nephritis der Kindern. (Jahrbuch der Kinderheil, Bd. XXX, 4, 1890.)

LETZERICH L., Ueber die Aetiologie, Pathologie und Therapie der bacillären interstitiellen Nierenentzündung. (Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 18, S. 528, 1891.)

MANNABERG, Zur Aetiologie des Morbus Brightii acutus, nebst Bemerkungen über experimentelle bacterische Endocarditis. (Zeitschr. f. klin. Med., Bd. XVIII, Heft 3, n. 4, 1891.)

RECK P., Untersuchungen des Harns auf Microorganismen bei acuter Nephritis. (Inaug. Dissert., Würzburg, 1891.)

VIGUEROT, Considérations sur l'étiologie des Nephrites. (Arch. général, octobre 1891.)

DELPEUCH, D'une variété de la pyelonephrite primitive par le staphylococque doré. (Soc. méd. des Hopitaux, 22 juillet 1892.)

ENRIQUEZ E., Contribution à l'étude bactériologique des Nephrites infectieuses. (Thèse, Paris, 1892.)

RASCH C., Om et Tilfälde of mikrobiel (Pneumokok-) Nefritis med Purpura hoset syv Måneders Barn, rimeligvis udgået fra en suppurativ Otitis media. (Hospitalstidende, 3 R., Bd. X, 1892.)

JEANSELME, Note sur un cas de Nephrite aïgue hemorragique causée par le bacterium coli commune. (Gaz. hebdom., n. 14, 1893.)

PANSINI, Alcuni casi di nefrite primaria acuta da diplococco di Fränkel-Weichselbaum. (Rif. Med., n. 10, 11, 13, 1893.)

WISSOKOWITSCH, Koch's und Pflüger's Zeitschr. f. Hyg., 1886-1894.

BADUEL C., Nefrite primaria acuta, emorragica da stafilococco albo. (Riforma medica, n. 182, 1894.)

SACAZE, Néphrite aiguë grave produite par une infection staphylococcique consécutive à deux petites plaies cutanées. (Revue de Médecine, n. 2, 1895.)

SPIEGAZIONE DELLA TAVOLA

Figura 1ª. — Rene di uomo con nefrite stafilococcica.

a) Infiltrazione leucocitica nella stroma.
b) Connettivo intertubulare iperplastico.
c) Glomerulo con degenerazione amiloide.
d) Glomerulo sclerotizzato.
e) Tubuli contorti dilatati con epitelio schiacciato e desquammato.
f) Tubuli contorti contenenti leucociti.

Figura 2ª. — Rene di coniglio con nefrite sperimentale.

a) Connettivo iperplastico tra i tubuli contorti.
b) Infiltrazione leucocitica.
c) Tubuli contorti dilatati.
d) Tubuli contorti in collasso.

Fig. 1ª.

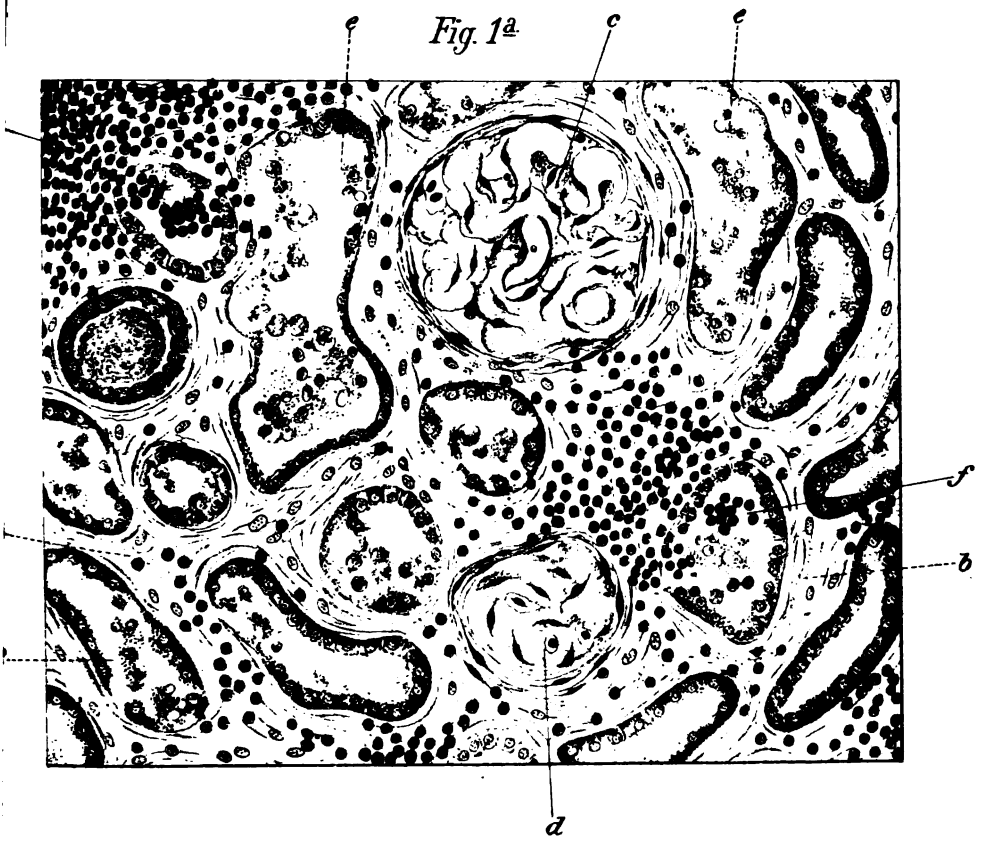
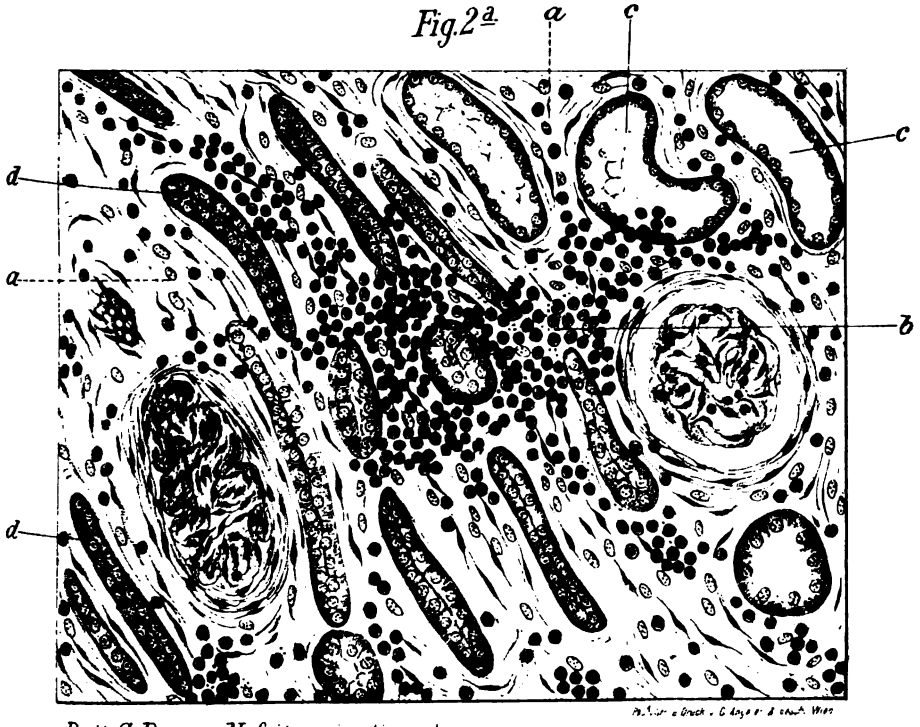


Fig. 2ª.



Dott. S. Dessy - Nefrite primitiva etc.

Laboratorio di Fisiologia della R. Università di Pisa.

SUL TESSUTO ADIPOSO

RICERCHE SPERIMENTALI *

DEL

PROF. C. STUDIATI

E DEL

DOTT. LAMBERTO DADDI

Aiuto.

La teoria sostenuta da Dumas [1] e Bousingault [2] che tutto il grasso dell'organismo animale provenga da quello ingerito cogli alimenti, ha dato luogo a molti lavori coi quali ora si è ammesso, ora si è negato il passaggio dei corpi grassi dai cibi nel tessuto adiposo.

Magendie [3] nutrì con solo burro un cane, il quale morì d'inanizione, ma fu trovato molto grasso. L'adipe di questo animale conteneva poca oleina e molta stearina, la quale non si riscontra nel burro od in piccola quantità, mentre la prima v'è molto abbondante. Per quanto l'esperimento non sia stato eseguito nelle condizioni più adatte per conoscere in modo preciso il passaggio del grasso alimentare nel tessuto adiposo, poichè il cane fu nutrito con solo grasso e da ciò la sua morte per inanizione, pure i resultati del medesimo erano assai contrari alla teoria di Dumas e Bousingault. Letellier [4] inoltre di-

* Le presenti ricerche furono da me eseguite in parte colla collaborazione e sotto la direzione del mio amato e compianto maestro Prof. Studiati. Dopochè egli venne a morte, io le continuai ed ora le pubblico.

[1] *Leçons sur la statique chimique des êtres organisés*, 1841.

[2] *Annales de Chimie*, 1844, XII, pag. 153.

[3] Gautier, *Cours de Chimie*, tom. III, pag. 59.

[4] *Annales de Chimie et Physique*, XI, pag. 150, 1844.

mostrò che nutrendo le tortore con burro, non si ha alcun accumulo di grasso nel loro corpo. Bousingault nelle anitre venne a conclusioni opposte di Letellier.

Radzieievosky[1] nutrì dei cani con grandi quantità di olio di ravizzone, ma non riscontrò nel loro grasso acido erucico che invece è molto abbondante in quell'olio. Poco dopo Subbotin[2] servendosi dell'olio di palma che è privo di stearina non potè trovare l'accumulo di esso nel grasso degli animali. Vurtz e Colin[3] servendosi di semi di ricino non constatarono la presenza dell'acido ricinoleico nel grasso degli animali.

Contrario pure alla teoria del diretto passaggio dei corpi grassi dei cibi nel tessuto adiposo è il fatto che ogni specie animale ha un grasso suo speciale, e questo presenta una composizione fissa, la quale contrasta colla varietà di quelli presi cogli alimenti. Armand Gautier[4] considera questi argomenti come le principali obiezioni che si possono fare a coloro i quali sostengono le teoria di Dumas e Bousingault. Di certo questa nella sua integrità non può esser sostenuta, non si può più pensare che tutto il grasso dell'organismo animale provenga da quello degli alimenti, poichè ormai e con prove dirette ed indirette è dimostrato che gli idrati di carbonio si possono trasformare in grassi. I lavori di Liebig, di Lawes e Gilbert, di Soxelet ecc., portarono degli importanti contributi alla conoscenza della trasformazione degli idrati di carbonio in grassi specialmente negli animali erbivori: quelli di J. Munk[5] e di Rübner[6] nei carnivori. Anche molte prove indirette servono ad indicare la possibilità di tale trasformazione ed i modi coi quali può avvenire. È noto che durante il periodo di assorbimento degli idrati di carbonio il quoziente respiratorio cresce e può passare assai l'unità. Hanriot[7] ha constatato molto bene tal fatto e ritiene che gli idrati di carbonio si scindono in acido carbonico (CO^2) ed in un'altra

---

[1] *Wirchow Archiv*, Bd. 43, S. 268, 1868.
[2] *Zeits. f. Biol.*, VI, S. 78, 1870.
[3] *Revue scient.*, fasc. 28 april 1894.
[4] Gautier, *Cours de Chimie*, tom. III, pag. 59.
[5] *Virchow Archiv*, Bd. CI, 1891, pag. 134.
[6] *Zeits. f. Biol.*, 22, 278.
[7] *Comp. rendu de l'Ac. de sciences*, 114, pag. 371.

parte povera di ossigeno che dà origine ai corpi grassi. La formola proposta da Hanriot e Richet per spiegare tale trasformazione sarebbe la seguente:

$$13\ C_6\ H_{12}\ O_6 = \underset{\text{Oleostearomargarina}}{C_{55}\ H_{104}\ O_6} + 23\ CO_2 + 26\ H_{20}$$

Bleibtreu[1] pure trovò che negli animali nutriti con modica quantità di idrati di carbonio misti agli altri alimenti il quoziente respiratorio aumenta.

Oltre quest'origine del grasso dagli idrati di carbonio, Voit e Pettenkoffer sostengono che quello provenga quasi tutto dal disfacimento della molecola albuminosa in una parte che dà origine all'urea, in un' altra che dà origine ai grassi. Queste opinioni del Voit e Pettenkoffer dopo le acerbe critiche fatte dal Pflüger[2] hanno perduto molto valore: infatti il fisiologo di Bonn termina il suo lavoro sulla formazione dei grassi dagli albuminoidi dicendo che la dottrina di Voit e Pettenkoffer è basata su dati erronei e manca di prove sicure.

Se dobbiamo ammettere che la origine dei corpi grassi nell'organismo animale può avere origine e dagli idrati di carbonio e forse anche dal disfacimento delle molecole albuminose, non si potrà negare però che i grassi dei cibi non passino nel tessuto adiposo, poichè vi sono e delle prove dirette ed indirette, le quali dimostrano ciò con sicurezza. Lebedeff[3] dette ad un cane tenuto per molti giorni digiuno una gran quantità di olio di lino e trovò il grasso di esso molto simile per la sua composizione a quello: ad un altro cane dette del sevo di montone e trovò il grasso dell'animale composto presso a poco come il sevo con cui era stato nutrito. Lo stesso autore[4] nutrì alcune anitre con mais e riscontrò nel loro fegato un grasso composto come

---

[1] *Pflügers Archiv f. ges. Phys.*, Bd. 56, pag. 8-9, S. 464-467. *Fettmast und respiratorischer Quotient.*

[2] PLÜGER, *Ueber Entstheung von Fett aus Eiveiss in korper der Thiere.* (Archiv. f. ges. phys., Bd. 51, pag. 34-35, 91. — *Ueber Fleisch und Fettmastung.* (Archiv. f. ges. phys., Bd. 42, S. 2, 1892.) — *Ueber Ernahrung mit Kohlenhydraten und Fleischen.* (Archiv. f. ges. phys., Bd. 52, pag. 5-6, 1892.)

[3] *Ueber Fettansatz in Thierkörper.* (Med. Centralblatt, 1882, pag. 129-130.)

[4] *Ueber Ernährung mit Fett.* (Zeit. f. phys. Chemie. Bd. 6, pag. 139-154.)

l'olio contenuto nel granturco. I. Munk[1] servendosi di grandi quantità di grassi diversi potè assicurarsi del loro passaggio nel tessuto adiposo degli animali (cani) con essi nutriti. Il Munk nello stesso lavoro potè riconfermare che gli acidi grassi (oleico, palmitico, ecc.) dati come nutrimento ai cani si trovano poi sotto forma di grassi neutri nel tessuto adiposo.

F. Hoffmann[2] potè per mezzo della bilancia dimostrare in modo indiretto l'accumulo del grasso alimentare nel corpo degli animali. Egli tenne un cane trenta giorni digiuno e poi per cinque giorni gli dette una abbondante quantità di lardo, in tutto 1850 gr., uccise l'animale alla fine del quinto giorno e trovò che tutto il grasso di esso era 1350 gr., mentre dopo 30 giorni di digiuno l'animale ne avrebbe dovuto aver più poco nel suo organismo.

Un'altra prova indiretta del passaggio del grasso del cibo nel tessuto adiposo è stata data da Voit e Pettenkoffer:[3] essi videro che di 350 gr. di grasso, calcolando la quantità di CO^2 espirata, appena la metà erano usciti scomposti, l'altra metà era rimasta entro il corpo dell'animale con essi nutrito.

Dopo queste dimostrazioni mi pare che si possa ammettere come sicuro il passaggio dei corpi grassi dai cibi nel tessuto adiposo, senza però voler escludere per niente anche gli altri modi di origine di quello. Agli esperimenti sopra ricordati però si potrebbe fare la seguente obiezione, che in tutti è stata adoprata troppo grande quantità di grasso, quindi la razione alimentare non è stata quella ordinaria, e da ciò l'accumulo del grasso nel corpo degli animali. C. Voit[4] infatti nota a proposito del lavoro di Lebedeff che la deposizione del grasso dal cibo nel tessuto adiposo, avvenne in quegli esperimenti solo per la sovrabbondanza di quello dato come nutrimento e non li considera come contrari alle sue opinioni, che cioè il grasso animale provenga dai corpi albuminosi. Riassumendo egli la causa dello

[1] *Zur Lehre von der Resorption, Bildung und Ablagerung der Fette in Thierkörper.* (Virchow Archiv, Bd. 95, S. 407-484.)

[2] *Ebendas selbst.*, VIII, S. 153, 1872.

[3] *Zeits. f. Biol.*, Bd. IX, 1873.

[4] *Ueber ursachen der Fett ablagerung in Thierkörper.* (Biologische Centralblatt, Bd. IV, n. 3, 1884.)

ingrassamento come una delle prime condizioni di esso, pone un eccesso di grassi nella razione alimentare.

Perciò se i lavori di sopra ricordati ci possono spiegare i rapporti che ha il tessuto adiposo coi grassi degli alimenti, quando in essi ve n'è sovrabbondanza e possono servire a stabilire quali sono le cause dello ingrassamento, non ci illuminano punto sui rapporti di quello coi grassi mescolati in modica o piccola quantità nei cibi. Il tessuto adiposo ci appare come il magazzino (se m'è permessa questa espressione) nel quale va a depositarsi il superfluo dei grassi dei cibi; esso poi li restituisce al sangue quando ve ne è deficienza. Quindi esso lavora in un modo interrotto e solo nei momenti nei quali piccola è la quantità di grasso dei cibi o quando l'animale deve provvedere ad un grande sviluppo di calore o alla produzione di molto lavoro muscolare.

Il mio amato e compianto maestro [1] fino dal 1878 aveva emesso le seguenti opinioni: ogni volta che si compie la digestione di un pasto e si assorbiscono i prodotti di quella, il tessuto adiposo riceve ed in molta copia dei materiali nuovi che esso poi restituisce nell'intervallo fra un pasto e l'altro al sangue. Perciò il tessuto adiposo si deve reputare un elemento intrinseco alla macchina animale che sta in modo continuo e necessario in relazione colle altre parti dell'organismo. L'adipe sotto questo punto di vista eserciterebbe una funzione sussidiaria a quella del sangue considerato come luogo di deposito degli albuminoidi provenienti dai cibi e somministrati poi da esso a poco a poco non interrottamente ai tessuti per alimentarvi le reazioni nutritizie. Il tessuto adiposo cederebbe il suo contenuto al sangue e questo poi ai tessuti.

A tali conclusioni il mio maestro era giunto con quell'acume critico ed ingegno profondo che lo distinguevano, considerando come non vi sia una esagerata escrezione di CO^2 nel tempo dell'assorbimento del grasso, non vi sia accumulo di esso nel sangue, non esista una via per la quale esca il grasso come tale, se si toglie la piccola ed interrotta secrezione sebacea per la quale pochissima quantità può essere escreata.

---

[1] STUDIATI, *Sul carattere fisiologico del tessuto adiposo e sulle sue relazioni coll' intero organismo*, Pisa, 1878.

Dopo la comparsa di tanti lavori sperimentali si può dire che quelle conclusioni siano basate su dati sicuri. Anche oggi, dopo lo studio più preciso del quoziente respiratorio nel periodo di assorbimento dei vari alimenti, si è trovato che in un animale nutrito con una razione contenente una discreta quantità di grasso, esso non aumenta o cresce pochissimo, anzi in qualche caso ha tendenza a diminuire. Il Magnus Levy[1] ha potuto confermare tal fatto tanto negli animali, come negli uomini.

Ciò indica come nel periodo dello assorbimento del grasso le molecole di esso debbono passare inalterate nel sangue e da questo poi nei tessuti ed in special modo in quello adiposo, poichè è ormai assicurato che alla fine della digestione il sangue non ne contiene mai grande quantità. Infatti se dopo un abbondantissimo pasto di grasso il siero di sangue può avere aspetto lattiginoso,[2] poco dopo la digestione tal aspetto scompare ed il sangue contiene piccole quantità di grasso che rimangono pressochè invariate. Zawilski[3] dimostrò che il grasso abbandona prontamente il sangue dopo un pasto con abbondanza di esso: agli stessi risultati era già giunto il Röhrig. La vecchia fisiologia, come ben dice O. Nasse,[4] facilmente spiegava tale scomparsa coll'ammettere che esso fosse ossidato (abbruciato) nel sangue, oggi è più difficile interpretare tal fatto. Infatti già notammo come il quoziente respiratorio non cresca nel periodo di assorbimento del grasso. Dove va adunque il grasso? Il Nasse nel lavoro citato ammette che in parte vada nel tessuto adiposo, in parte in certi organi come il fegato, il qualche facilmente si lascia infiltrare dal grasso e dopo un pasto con abbondanza di esso ne contiene gran quantità tanto che vi sarebbe alla fine della digestione un fegato grasso fisiologico (Köllicher). Secondo lo stesso Nasse il grasso così deposto nel fegato, prontamente scomparirebbe, più tardi invece scompari-

---

[1] *Pflüger Archiv*, Bd. 55, 1893. *Ueber die Grösse des respiratorische Gasvechsels unter dem Einfluss der Narungsantnahme.*

[2] Claude Bernard, *Leçons de Physiologie*, 1855, vol. II, pag. 590.

[3] *Dauer und Umfang des Fettstromes durch den Brustgang nach Fettgenuss.* (Arbeit aus physiolanstalt zu Leipzig, 1876, S. 147-167.)

[4] *Fettgesetzung und Fettbildung in tierschenkörper.* (Biologische Centralblatt, Bd. VI, 15 Juli 1886.)

rebbe dal tessuto adiposo il quale cederebbe il suo contenuto al sangue e questo alle altre parti della macchina animale.

Dopo queste considerazioni del mio maestro e del Nasse ed in special modo del primo, era posto in evidenza il giusto modo di funzionare del tessuto adiposo ed esso acquistava tutta l'importanza che doveva avere come luogo di deposito di sostanze [1] le quali coadiuvano i corpi albuminosi nella produzione del calore e del lavoro muscolare. Tanto lo Studiati come il Nasse si erano serviti di prove indirette per giungere alle loro conclusioni e non avevano potuto dare alcuna prova sperimentale diretta; perciò il mio maestro ed io pensammo di studiare il passaggio del grasso dei cibi nel tessuto adiposo, quando nella razione alimentare è contenuto in piccola quantità, il suo modo di distribuirvisi, la sua permanenza in quello.

II.

Per risolvere questi problemi era necessario trovare un grasso il quale avesse reazioni così sensibili da farsi riconoscere anche in piccola quantità mescolato con quelli di tutto l'organismo. Seppi dal mio bravo e buon amico dott. Spampani che l'olio di sesamo si riconosce colla reazione di Baudoin quando anche in piccola quantità è mescolato con altri olii. Quella reazione si esegue così: l'olio in esame si mescola con uguale quantità di acido cloridrico della densità 1,18 aggiuntovi il 2 % di saccarosio puro, il liquido che si separa dopo aver sbattuto la mescolanza, prende un bel colore rosso cremisi. È questo uno dei modi proposti per riconoscere con facilità le sofisticazioni dell'olio di oliva, quando vi sia mescolato quello di sesamo, a seconda delle quantità di questo ultimo si ha una colorazione del reattivo che dal rosso cremisi va fino al rosa quando v'è in piccola dose.

Un altro modo di ricerca dell'olio di sesamo è stato di recente proposto dai professori Villavecchia e Fabris, ed è ca-

---

[1] Pflüger, *Die quelle der Muskelsraft.* (Vorlaufiger Abriss., Bd. L, S. 98.) — Lo stesso, *Ueber fleisch und Fettmastung.* (Archiv. f. ges. phys., 1892, Bd. 52, S. 1, ecc.).

pace di svelarne la presenza in una miscela di 99 parti di olio di oliva ed 1 di sesamo. Tale reazione si esegue nel modo seguente: si mettono parti eguali di olio in esame e di acido cloridrico della densità 1,19 in una provetta, vi si versano due o tre gocce di una soluzione di furfurolo al 2 °/₀ in alcool del commercio e si sbatte bene, il liquido che si separa prende una bella colorazione rosa o rosso cremisi a seconda della quantità di olio di sesamo che v'è contenuto. Gli agronomi ritengono che tal colorazione rossa data dall'olio di sesamo con quei reattivi sia dovuta ad una sostanza estranea ad esso aderentissima e tanto tenacemente ad esso attaccata, che se si scinde in glicerina e acidi grassi, questi ultimi danno coi reattivi di Baudoin e di Villavecchia e Fabris colorazioni rosse molto belle.

Queste reazioni si compiono a freddo, anzi quando si adoperano i reattivi di Villavecchia e Fabris consiglio di non scaldar mai il contenuto del tubetto da saggio perchè si potrebbe avere un color viola, il quale ci potrebbe far credere alla presenza di olio di sesamo dove non v'è alcuna traccia di esso.

Mi sono valso di questi due modi di ricerca (processo di Bandoin, e quello di Villavecchia e Fabris) per scoprire la presenza di detto olio in una miscela di grasso di vitello, di coniglio, di cavia, di piccione, di pollo. Quando questi grassi non contengono traccia di olio di sesamo, non danno alcuna colorazione al reattivo, il quale rimane bianco od assume tutto al più una colorazione giallo sporca: al contrario quando ne contengono quantità variabili, i reattivi prendono colorazioni rosa fino al rosso.

Nel grasso di pollo, pel quale ho fatto gran numero di prove, posso affermare che l'olio di sesamo si può riconoscere anche nella dose dell'uno per cento. In tal caso però la colorazione rosa è così lieve che bisogna esser molto esercitati per poterla apprezzare. Quando l'olio di sesamo è nella proporzione del due per cento la colorazione rosa è molto distinta, nella proporzione poi del 5 °/₀ è rosa molto intenso e tendente al rosso, in quelli del 15 °/₀ è rosso cremisi. Così si potrebbe costruire una scala la quale col grado d'intensità della sua colorazione rosa c'indicasse la quantità di olio di sesamo contenuta in una data miscela. Avverto subito che non bisogna

fidarsi molto di tali reazioni colorate per dosare una sostanza, poichè vi sono gradazioni di colore che non possono esser riferite ad alcuno dei gradini della nostra scala; di più lo strato del reattivo che trovasi vicino al grasso in esame si colora più degli altri e non v'è un momento nel quale proprio si possa esser assolutamente sicuri che quel colore ottenuto è il più intenso.

Una precauzione che bisogna avere è che il grasso in esame non contenga fiocchetti di albumina o di globuline, poichè questa coi reattivi di Villavecchia e Fabris potrebbero dare al liquido una colorazione rossa che passa poi al giallo sporco, al nero e disturba tutto l'andamento della ricerca. Inoltre ripeto che le prove non debbono esser fatte a caldo, poichè coi suddetti reattivi e grassi animali puri si potrebbero avere delle colorazioni molto simili a quelle che si ottengono quando in essi vi è contenuto l'olio di sesamo. Raccomando pure di non aggiungere mai più di tre o quattro gocce di soluzione di furfurolo ed alcool del commercio alle prove che si vogliono eseguire.

Osservate tutte queste precauzioni, posso affermare che in moltissime prove fatte con grassi di animali diversi (vitelli, cavie, conigli, polli, anitre, piccioni) presi in punti diversi dell'organismo (cellulare sottocutaneo, attorno ai reni, dal mesenterio, ecc. ecc.) non ho mai avuto alcuna colorazione rosa, mentre quando ho mescolato ad essi quantità variabili di olio di sesamo ho sempre ottenuto colorazioni assai intense di un bel rosa spiccato. Anche cogli acidi grassi dell'olio di sesamo mescolati con quei grassi ebbi sempre delle colorazioni rosee o rosse.

Quando non possiamo avere a nostra disposizione delle quantità assai grandi di grasso da esaminare, ci possiamo servire del seguente artifizio. Si mettono sopra un vetro da orologio dieci o venti gocce di grasso in esame, vi si aggiungono i reattivi nelle proporzioni volute e si porta il vetrino sopra un foglio di carta bianca.

Dopo qualche tempo si vede che nel vetrino da orologio ov'è contenuto il grasso mescolato con olio di sesamo, il colore del reattivo è distintamente rosa. Questo modo di sperimentare è raccomandabile solo quando è mescolata col grasso animale una assai gran quantità di olio di sesamo.

Le reazioni di questo olio coi grassi avvengono prontamente; dopo quattro o cinque minuti il reattivo prende il suo colorito rosa, il quale va gradatamente crescendo: poi dal colore rosa si ha un color rosa bruno, e finalmente quasi nero con riflessi rossastri. Quando un dato grasso dopo dieci o venti minuti non ha dato la reazione, si può dire che esso non contiene olio di sesamo: non bisogna mai fidarsi del colore viola chiaro, che può apparire qualche volta anche nei grassi senza olio di sesamo dopo un'ora o due che furono trattati con acido cloridrico e la soluzione di furfurolo, poichè tal colore è dato anche da grassi puri.

Accertatomi così che l'olio di sesamo mescolato coi grassi animali presenta quelle belle reazioni, incominciai a darlo ai polli ed ai piccioni misto ai cibi, oppure perchè spesso ad essi repugnava mangiare quella miscela che ha cattivo sapore ed odore nauseante per la presenza dell'olio, penetravo con un tubetto nell'esofago di quelle bestie e vi versavo in una sola volta o in varie volte nella giornata quello che ad essi volevo somministrare. In quasi tutti gli esperimenti mi sono servito di quantità di olio che variavano da due a cinque grammi: il cibo era composto di grano e granturco in quantità regolate a seconda delle esigenze dello esperimento, cioè se volevo ottenere l'ingrassamento o il dimagramento dell'animale. A quasi tutti gli animali adoprati, prima dell'olio di sesamo ho dato per vari giorni una certa quantità di olio di oliva puro per ridurre la loro razione assai simile a quella del giorno in cui a loro davo quello di sesamo, e per assuefare il loro organismo ad utilizzare una quantità di grasso un po'maggiore di quella che è contenuta nella loro razione alimentare ordinaria. Nei casi nei quali fu dato per vari giorni l'olio d'oliva puro, il grasso fu trovato molto abbondante e rimaneva in gran parte sciolto a temperature alle quali quello degli animali nutriti con cibo comune (grano e granturco) era presso che tutto rappreso.

Gli animali erano pesati tutti i giorni alla stessa ora ed a digiuno: erano tenuti con molte precauzioni nella massima calma e riposo. Venivano poi uccisi per dissanguamento onde togliere il sospetto che l'olio di sesamo rimasto nel sangue po-

tesse darci la reazione e non quello passato nel tessuto adiposo: spesso ho innestato una cannula nella aorta di essi ed ho lavato con soluzione fisiologica di cloruro di sodio tutto il sistema circolatorio, onde meglio assicurarmi che tutto il sangue era stato scacciato dai vasi sanguigni. Il grasso veniva accuratamente raccolto, tagliato in sottili pezzetti, asciugato alla stufa a modico calore, di nuovo diviso in minutissimi frammenti, posto in un mortaio, mescolato con etere puro, e così spremuto. Si filtrava l'estratto etereo, si evaporava l'etere, si facevano poi le dovute ricerche dell'olio di sesamo seguendo tutte le norme di sopra ricordate.

Ho eseguito molti esperimenti che ho raccolto con tutte le indicazioni necessarie nelle due tabelle seguenti:

Tavola I. — *Polli.*

Numero d'ordine	Data della esperienza	Peso al principio della esperienza	Peso alla fine della esperienza	Quantità d'olio di sesamo consumata	Data della morte dopo il pasto con olio di sesamo	Intensità della reazione	Osservazioni
1	30 nov. 1893	850	930	2 gr.	6 ore	Dist.	
2	20 dic. »	580	680	2 »	5 »	Dist.	
3	20 gen. 1894	1125	1260	5 »	5 »	Dist.	
4	14 feb. »	1300	1500	5 »	5 »	Dist.	
5	23 feb. »	870	890	10 »	5 1/2 o.	Lieve	Il pollo ha mangiato pochissimo.
6	6 marzo »	957	957	2 »	6 ore	Dist.	
7	6 » »	870	875	5 »	7 »	Dist.	
8	14 » »	960	1022	5 »	6 »	Lieve	
9	14 » »	927	985	5 »	6 »	Lieve	
10	15 » »	1110	1080	5 »	4 »	Dist.	
11	22 » »	799	870	5 »	48 »	Dist.	
12	9 aprile »	1020	970	5 »	31 »	Dist.	
13	10 » »	947	932	5 »	24 »	Lieve	
14	10 » »	944	904	5 »	30 »	Lieve	
15	10 » »	945	947	5 »	30 »	Lieve	
16	10 » »	1030	1050	5 »	48 »	Lieve	
17	26 » »	1050	1070	5 »	48 »	Lieve	
18	15 » »	1005	920	2 »		Lieve	A questo pollo come a quello segnato al n. 3, è stato dato l'olio di sesamo non una sola volta come a tutti gli altri, ma per 5 giorni di seguito.

Tavola II. — *Piccioni.*

Numero d' ordine	Data della esperienza	Peso al principio della esperienza	Peso alla fine della esperienza	Quantità giornaliera di olio di sesamo	Per quanti giorni fu dato	Quantità totale dell'olio consumato	Data della morte dell' animale dopo l' ultimo pasto con olio	Intensità della reazione	Osservaz.
1	30 gen. 1894	585	—	5 gr.	1	—	5 ore	Dist.	
2	8 feb. »	440	485	5 »	10	50 gr.	6 »	»	
3	21 » »	268	260	5 »	—	5 »	24 »	»	
4	21 » »	265	260	5 »	—	» »	4 »	Lieve	
5	27 » »	375	375	5 »	—	» »	4 »	Dist.	
6	27 » »	405	390	5 »	—	» »	3 g.	Lieve	
7	3 mar. »	347	347	5 »	—	» »	6 ore	Dist.	
8	6 » »	345	380	5 »	—	» »	4 g.	»	
9	23 » »	380	360	5 »	—	» »	5 ore	»	
10	23 » »	395	389	2½ »	—	» »	3 g.	Lieve	
11	11 apr. »	323	342	2½ »	—	» »	6 »	Neg.	
12	11 » »	330	312	2 »	—	» »	4 »	Lievis.	
13	11 » »	379	370	2 »	—	» »	4 »	Neg.	
14	11 » »	364	334	2 »	—	» »	24 ore	Lieve	
15	11 » »	277	289	2 »	—	» »	6 »	Dist.	
16	11 » »	330	312	2 »	—	» »	4 g.	Neg.	
17	11 » »	320	265	2 »	8	16 »	6 ore	Dist.	
18	1 mag. »	314	230	2 »	—	» »	24 »	Neg.	
19	9 giug. »	267	269	2 »	—	2 »	24 »	»	Ha avuto diarrea.
20	9 » »	309	310	2 »	20	40 »	6 »	Fortis.	
21	15 » »	322	272	2 »	15	30 »	6 »	Lieve	Diarrea.
22	15 » »	320	310	2 »	5	10 »	6 »	»	Ha avuto diarrea.
23	22 » »	345	319	2 »	8	16 »	6 »	Dist.	
24	22 » »	272	210	2 »	12	24 »	6 »	Lieve	Diarrea.
25	24 nov. »	380	389	2 »	—	» »	6 »	Dist.	
26	25 » »	340	—	2 »	—	» »	6 »	»	
27	26 » »	380	410	2 »	—	» »	6 »	»	
28	27 » »	360	360	2 »	—	» »	6 »	»	
29	28 » »	270	270	2 »	—	» »	4 »	Lieve	
30	10 dic. »	320	340	5 »	8	40 »	6 »	Fortis.	
31	10 » »	410	440	5 »	10	50 »	6 »	»	
32	10 » »	485	430	5 »	15	75 »	6 »	Dist.	
33	10 » »	270	270	2 »	—	» »	4 »	Lieve	
34	10 » »	449	418	5 »	12	60 »	6 »	Fortis.	
35	11 gen. 1895	460	460	2 »	—	» »	24 »	Lieve	
36	11 » »	340	430	2 »	—	» »	7 »	Dist.	
37	12 » »	310	350	2 »	—	» »	7 »	»	
38	12 » »	480	430	2 »	—	» »	7 »	Lieve	
39	14 » »	486	472	2 »	—	» »	7 »	Dist.	
40	14 » »	421	388	2 »	—	» »	7 »	Lieve	

N. B. — Per indicare la intensità della reazione, mi sono servito delle espressioni seguenti. Coll' aggettivo *lieve* ho indicato il rosa pallido; con quello *distinto* il rosa bene spiccato; con quello *fortissimo* il colorito cremisi. — In seguito spiegherò perchè mi sono servito di tali espressioni, invece che delle indicazioni tratte da una scala che col grado del suo colore indicasse la quantità d' olio contenuto.

Da questo numero così rilevante di esperimenti un primo fatto che risulta è, che l'olio di sesamo passa sempre nel tessuto adiposo degli animali anche quando fu a loro dato per una sola volta. Si può fissare (Esperienze 10, tav. I e 4, 5, 29, 33, tav. II), che fin dopo quattro ore tanto nei polli che nei piccioni incomincia ad apparire nel tessuto adiposo la reazione di quello e non si ottiene che una colorazione rosa molto lieve ma sempre ben riconoscibile. Fra le sei e le sette ore poi dopo la prima quantità di olio si ha sempre una reazione anche più distinta ed intensa (Es. 1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, tav. I e 1, 7, 9, 15, 25, 26, 27, 28, 29, 36, 37, 38, 39, 40). Si capisce che in ogni esperimento si è avuta una intensità di colore diversa, perchè gli animali avevano molto varia quantità di tessuto adiposo, mangiavano quantità diverse di cibo mescolato coll'olio, qualche volta avevano ancora una buona porzione di olio emulsionato nell'intestino tenue o nei vasi linfatici: un'altra piccola quantità era stata emessa colle feci, nelle quali potei ritrovarlo in proporzioni diverse a seconda dell'animale.

Però tanto negli animali che dimagrano come in quelli in progressivo ingrassamento dopo 4 o 7 ore dal periodo digestivo, si trova la reazione dell'olio di sesamo nel tessuto adiposo. Infatti pesati gli animali degli esperimenti (1, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 15, 16, tav. I, e 8, 11, 15, 19, 25, 33, 35, 36, 37) giorno per giorno e molto prima di dar loro l'olio di sesamo, e constatato così che si trovavano in un periodo di progressivo ingrassamento in tutti, ho riscontrato la reazione dell'olio di sesamo dopo averlo dato una sola volta e dopo un tempo che variava dalle 4 alle 24 ore dalla somministrazione del cibo. Invece tenuti gli animali negli esperimenti 11, 12, 13, 14, 18, tav. I, e 3, 4, 6, 9, 10, 12, 13, 14, 16, 18, 21, 22, 23, 24, 32, 34, 38, 39 e 40, tav. II, in modo da farli man mano dimagrare, diminuendo un poco la loro razione alimentare, ho constatato pure la presenza dell'olio di sesamo dopo averlo dato una sola volta.

Quindi il tessuto adiposo non è un semplice magazzino di riserva che si apre solo quando v'è sovrabbondanza di grasso nella razione alimentare o quando l'organismo si trova in condizioni molto floride, ma si apre (se m'è permesso ancora ser-

virmi di questa espressione) anche quando la denutrizione incomincia, anzi anche quando la denutrizione si fa assai apparente.

Scegliendo infatti gli esperimenti più espressivi 11 e 18, nei quali la diminuzione è stata molto forte rispettivamente di 40 e 50 gr. dal peso iniziale, anche in questi trovai la presenza dell'olio di sesamo nel tessuto adiposo. Perciò il passaggio del grasso dei cibi in esso è un fatto costante che avviene quasi immancabilmente alla fine della digestione. Nelle mie molte ricerche ho avuto sempre la reazione dell'olio di sesamo, solo in qualche rarissimo caso la trovai negativa, ma ciò dipese da condizioni di non avvenuto assorbimento, poichè comparve la diarrea. Negli esperimenti eseguiti nel giugno 1894 (vedi tavola) per quanto cercassi con quantità ripetute di accumulare molto olio nel corpo degli animali, non vi riuscii se non in pochissimi casi. Invece negli esperimenti ripresi durante la stagione più fredda potei aver l'accumulo d'olio di sesamo nei polli e nei piccioni come ben lo dimostrano i N. 2, tav. I e 30, 31, 32, Tav. II, nei quali ebbi colorazioni così intense che il liquido separatosi dopo il trattamento coi soliti reattivi di Baudoin e di Villavecchia e Fabris era rosso cremisi.

Si capisce bene che quando si sono date per molti giorni (Es. 20, 30, 31, 34) delle quantità assai grandi (5 gr.) di olio, allora si sono avute le colorazioni più intense, poichè si era accumulato nell'organismo quel grasso. Una obiezione che si potrebbe sollevare contro il fatto da me dimostrato che negli animali in dimagramento l'olio passa nel tessuto adiposo, è la seguente: potrebbe darsi che l'olio di sesamo fosse un grasso meno ossidabile di quelli dell'organismo dei polli e dei piccioni e quindi andasse a depositarsi nei serbatoi di riserva.

Faccio notare che negli esperimenti, i quali fra poco da me saranno riferiti nella tavola III, ho potuto vedere come l'olio di sesamo facilmente possa scomparire dal tessuto adiposo degli animali anche quando sono in peso pressochè costante e dopo breve tempo.

Un problema pure molto importante che avevo cercato di risolvere era quello di sapere quanto grasso era stato assorbito

alla fine della digestione dopo una sola quantità di olio, e quanto n'era stato depositato nel tessuto adiposo. Avevo costruito una scala che colla intensità del suo colore rosa mi indicasse la quantità per cento di olio, contenutovi; però come tutte le graduazioni colorimetriche aveva il difetto di presentare delle gradazioni di colore le quali non potevano dare alcuna precisa indicazione della quantità di olio. Quindi la necessità di dover ricorrere a medie che non sono mai molto precise come si richiede per rispondere al quesito propostomi. Inoltre ogni animale ha quantità variabili di tessuto adiposo, assorbe pure quantità diverse di olio che in parte può trovarsi nello intestino, in parte nei vasi linfatici, in parte nel sangue in via di trasporto ai luoghi di deposito, in parte può esser emesso per mezzo delle fecci: inoltre un'altra porzione di olio potrà essere stata consumata pei bisogni dell'organismo. Queste son tutte condizioni che rendono molto difficile una esatta dosatura dell'olio passato nel tessuto adiposo rispetto a quello che è stato assorbito, e tanto maggiori sono le difficoltà quando si debbono esaminare molti animali. Mi limito quindi a dire che una assai grande quantità d'olio è passata nel tessuto adiposo, poichè la reazione fu sempre assai intensa.

Dopo che ebbi visto negli esperimenti 10, 11, 13, 16 Tav. II, che dando una sola volta l'olio di sesamo ed aspettando vari giorni a ricercarlo non ottenevo o solo lieve la reazione, volli studiare quali sono le condizioni principali che influiscono sul rimanere o no di esso nel tessuto adiposo.

Dètti ad alcuni polli e piccioni una sola volta 2 o 5 gr, di olio, mi assicurai esportando dal loro corpo dei pezzi di grasso che alla fine della digestione presentavano la reazione dell'olio ed attesi vari giorni ad ucciderli. In altri esperimenti dètti più volte l'olio di sesamo, cercai di accumularlo nel corpo di quelle bestie, al solito per vario tempo li lasciai in quiete nutrendoli con cibo comune, poi li uccisi.

Tavola III.

Numero d'ordine	Data dello esperimento	Peso dell'animale al principio dell'esperimento	Peso dell'animale alla fine dell'esperimento	Quantità giornaliera d'olio	Quantità totale	Data della morte dopo l'ultima quantità d'olio	Intensità della reazione	Osservazioni
1	25 nov. 1894	1022	1130	5 gr.	—	21 g.	Negativa	
2	25 » »	985	970	5 »	—	25 »	»	
3	11 dic. »	345	342	2 »	—	6 »	»	
4	11 » »	355	367	2 »	—	5 »	»	
5	11 » »	307	312	2 »	—	3 »	»	
6	17 » »	350	370	2 »	—	5 »	»	
7	17 » »	351	334	2 »	—	2 »	Positiva	
8	18 » »	274	289	2 »	10 gr.	5 »	Positiva ma lieve	
9	19 »	420	485	2 »	20 »	21 »	Positiva	
10	19 » »	380	410	2 »	20 »	21 »	»	

L'osservazione di questa tabella indica come sia intricato il problema della permanenza dell'olio di sesamo nell'organismo. Una prima causa che risulta avervi gran parte è la quantità di olio somministrato agli animali: infatti quando esso è dato nella dose di 2 o 5 gr. per una sola volta, aspettando da 21 giorno fino al minimo di 2 giorni si ebbe la reazione negativa. Invece se è stata data la stessa quantità di 2 gr. per giorno e si è continuato a somministrare tal dose per dieci giorni e si è atteso poi 21 giorni a ricercare la reazione nel tessuto adiposo dell'animale, si trovò presente sebbene più lieve che nel giorno ultimo nel quale si cessò di dare l'olio di sesamo. (Es. 8, 9, 10, Tav. III).

Grande influenza vi ha l'ingrassamento dell'animale, i nuovi grassi che si aggiungono fanno sempre più scomparire la colorazione rosa, poichè l'olio di sesamo è mescolato con una gran quantità di grasso. L'iù attiva ed importante cagione della scomparsa della reazione dell'olio di sesamo dal tessuto adiposo è la diminuzione di peso dello animale, poichè via via che vien consumato del grasso anche l'olio di sesamo è pure con-

sumato. (Es. 2. 7). Anche le piccole variazioni di peso possono influire sulla presenza o meno della reazione dell'olio di sesamo. Infatti negli esperimenti 3 e 5 Tavola III, nei quali il peso del corpo è rimasto presso che costante essendo in un caso diminuito di soli tre grammi, nell'altro cresciuto di 5, si è avuta negativa la reazione: ciò indica che nel breve periodo di osservazione, cioè sei giorni in un caso e tre nell'altro, il tessuto adiposo aveva subìto variazioni quantitative, ed in special modo qualitative da aversi la scomparsa dell'olio di sesamo dal medesimo. Al contrario se come negli esperimenti 9 e 10 con abbondanti dosi giornaliere di cibo e dopo aver dato per dieci giorni l'olio di sesamo, cerco che gli animali crescano di peso, posso anche dopo ventun giorno trovare la reazione dello stesso nel tessuto adiposo, sebbene molto più lieve che alla fine del decimo giorno, quando si cessò di darlo.

Questi esperimenti mi sembrano assai istruttivi, poichè ci insegnano che il tessuto adiposo non è un magazzino di sostanze immobili che debbano essere usufruite nei periodi di grande bisogno, ma esso è composto di sostanze assai mobili, che si consumano, si mutano, si rinnovano anche quando l'organismo è in peso presso che costante, anzi anche quando esso trovasi in aumento di peso. Si capisce che nei casi di polisarcia, i quali non son qui considerati, poichè essi sono del dominio della patologia, tale rinnovamento del grasso deve essere molto lento.

Data questa variabilità del tessuto adiposo dai miei esperimenti dimostrata con sicurezza, viene spontaneo il domandarsi se l'olio di sesamo vada a depositarsi in elementi nuovi, oppure vada a riempire i vecchi elementi cellulari del tessuto adiposo. O meglio ancora, per rendere il quesito di più facile soluzione, ci si può domandare: vi sono dei punti del tessuto adiposo nei quali si trova più abbondante l'olio di sesamo? In molti animali ho preso il grasso da varie parti del corpo; ho raccolto quello del grande omento, del mesenterio, del pacchetto adiposo attorno al retto, quello della pelle del collo, di quella ai lati del torace, il grasso intermuscolare ecc. ecc., ho saggiato l'intensità della reazione in ciascuna di queste parti.

In ogni caso in tutti i punti ho trovato la stessa intensità di colore: appena un poco più intenso nel grasso del mesenterio, poichè in questo si aggiunge tutto quello che proviene dai vasi linfatici rotti nell'asportare i lobetti di grasso. Ho fatto anche di più, ho diviso ciascuna porzione di grasso in modo da raccogliere solo un centimetro cubico di esso (dopo eseguita l'estrazione eterea) ed ho trovata la reazione rosa eguale in tutte. Mi son servito anche dell'artifizio di porre poche gocce (nei casi nei quali sapevo di trovar molto olio di sesamo mescolato col grasso dello animale) sopra un vetro da orologio ed ho fatto l'osservazione. Anche così la reazione dava lo stesso colorito in moltissime prove con grasso preso da regioni diverse del corpo del pollo e del piccione. Questi esperimenti mostrerebbero che il tessuto adiposo lavora tutto con attività, che non vi sono dei punti di esso ove in modo speciale si raccolga il grasso proveniente dai cibi.

È questo un fatto che sembra stare in contradizione con tanti altri omai noti, nei quali si è trovato il grasso composto diversamente a seconda dei punti del corpo dai quali venne raccolto: così si trovò che in certi punti era più abbondante l'oleina rispetto alla quantità di stearina e palmitina, in altri invece il contrario

Potrebbe però darsi che ogni cellula o gruppo cellulare adiposo, scegliesse quantità svariate e di oleina e palmitina e stearina a seconda delle parti del corpo nelle quali si trova, ma siccome alla oleina, palmitina ecc. ecc., dell'olio di sesamo è aderente la sostanza che dà la colorazione rosa nelle reazioni di Bandoin e di Villavecchia e Fabri, per necessità si deve aver tal colore in tutti i punti, per quanto la quantità di quei componenti dell'olio di sesamo possa esser diversa nelle varie parti del corpo. Del resto poi si deve molto diffidare di analisi di grassi presi in parti diverse da cadaveri differenti; probabilmente ogni animale ha un grasso speciale e non si può paragonare quello del fegato di uno con quello sottocutaneo di un altro.

Dopo questi fatti sembra che il tessuto adiposo non sia composto di cellule, alcune delle quali sarebbero omai piene

di grasso già immagazzinato e di altre che si formerebbero *ex novo* appropriandosi nuovi grassi, invece apparirebbe che nei vecchi elementi stessi si depositasse qualche goccia del nuovo grasso. Se fosse altrimenti avrei dovuto trovar tratti di quel tessuto dai quali avrei dovuto ottenere una colorazione rosa molto diversa dagli altri.

Non voglio per ora concludere che ogni elemento cellulare adiposo perda giornalmente e riacquisti una quantità di grasso eguale a tutti gli altri: gli esperimenti fatti coll'olio di sesamo non mi autorizzano a ciò. Potrebbe benissimo accadere che i nuovi elementi formatisi alla periferia di ogni lobetto di grasso carichi dell'olio di sesamo, facessero apparire la colorazione rosa in tutto il grasso raccolto per quanto fosse in piccola quantità.

Tutti questi fatti che tanto bene possono essere studiati e seguiti negli uccelli, si avverano essi nei mammiferi? Ho fatto molti esperimenti anche in questi animali e specialmente negli erbivori: mi riservo di riferire in un prossimo lavoro le ricerche fatte nei carnivori (cani) e per ora mi limito a riportar quelle fatte nei conigli e nelle cavie. A questi animali è assai più difficile dar l'olio di sesamo perchè son subito disgustati dalla sua presenza e facilmente si ammalano di diarrea. Bisogna dare a questi a più riprese la quantità di olio necessaria per ogni esperimento, e fargliela ingozzare per mezzo di un tubetto introdotto nel loro esofago. Anche nei mammiferi si riscontra la presenza dell'olio di sesamo quattro o sei ore dopo la digestione (vedi Tav. IV).

Tavola IV. — *Conigli e Cavie.*

Numero d'ordine	Data dell'esperienza	Peso dell'animale al principio	Peso dell'animale alla fine	Quantità giornaliera d'olio	Quantità totale	Data della morte dopo l'ultimo pasto	Intensità della reazione	Osservazioni
1	1 mar. 1894	420	420	5 gr.	—	6 ore	Dist.	
2	6 » »	367	340	5 »	—	12 »	Lieve	Si è atteso 12 ore perchè aveva mangiato poco.
3	5 » »	350	294	4 »	—	24 »	»	Idem.
4	5 » »	374	305	2 »	12 gr.	6 »	Neg.	Si dettero per 6 giorni 2 gr. d'olio ma l'animale emaciò considerevolm.
5	5 » »	359	324	5 »	—	6 g.	»	
6	5 » »	374	327	5 »	—	72 ore	Lieve	
7	12 apr. »	350	350	2 »	—	6½ »	Dist.	
8	15 » »	360	360	2 »	—	6 »	»	
9	17 » »	370	370	2 »	—	24 »	Lieve	
10	27 » »	410	410	2 »	—	5 »	Dist.	
11	1 mag. »	384	—	2 »	—	7 »	Lieve	È molto grassa
12	6 » »	312	320	2 »	—	7 »	Dist.	È magra.
13	28 giug. »	1750	—	2 »	—	6 »	»	
14	29 » »	1630	—	2 »	—	6 »	Lieve	
15	30 nov. »	1340	1360	2 »	12 gr.	6 »	Inten.	L'olio fu dato per 6 giorni.
16	30 » »	1350	1320	2 »	12 »	6 »	»	
17	14 gen. 1895	1450	1480	2 »	—	6 »	Dist.	
18	25 » »	1650	1670	2 »	—	6 »	»	
19	31 » »	1520	1610	2 »	—	6 »	»	
20	31 » »	1284	1332	2 »	—	6 »	»	

Nelle cavie che erano tutte in diminuzione di peso (vedi tavola), trovai la reazione dopo aver dato una sola volta quell'olio; così anche accade nei conigli. In tutti questi animali ho potuto accumulare l'olio di sesamo, quando ho continuato vari giorni a somministrarlo ad essi, però è stato più difficile poichè essi erano disgustati e soffrivano di diarrea. La reazione dell'olio di sesamo rimane nel tessuto adiposo un tempo svariato, come precisamente nei polli e piccioni a seconda delle quantità di grasso somministrato: sembra che anche nei mam-

miferi scompaia con gran facilità quando si cessa di dar l'olio (Es. 5, 6, 9), ciò che indica una mutabilità assai facile nella composizione del tessuto adiposo. Nel grasso preso dalle varie parti del corpo (grasso sottocutaneo, del mesenterio, attorno ai reni ecc. ecc.,) constatai colorazioni pressochè eguali da per tutto, sebbene il grasso raccolto in ogni porzione fosse in piccola quantità.

Questa identità di fatti riscontrati negli uccelli e nei mammiferi mostra che il tessuto adiposo è negli uni e negli altri composto di elementi i quali rinnovano continuamente la loro provvista sia con quello che è contenuto nei cibi, sia con quello che si potrà formare dagli idrati di carbonio e dal disfacimento dei corpi albuminosi, e cedono poi quasi in modo non interrotto il loro grasso al sangue. Infatti quando ho dato una sola volta l'olio di sesamo ed ho atteso vari giorni ad uccidere l'animale, il quale in questo tempo è stato nutrito con cibo comune e non ho trovato più la reazione di quello, debbo necessariamente dedurre che il tessuto adiposo ha perduto l'olio di sesamo, sebbene abbia cercato che l'animale si trovasse o in peso costante o crescesse pochissimo nella durata dello esperimento. Il grasso che è portato nel sangue per la corrente linfatica nel periodo digestivo, non è subito adoprato tutto pei bisogni dall'organismo (si ricordino gli animali anche in notevole diminuzione di peso), ma va a depositarsi in gran parte nel tessuto adiposo, il quale poi lo ricede al sangue e questo agli altri tessuti nei quali servirà alle combustioni organiche. Non vorrei in modo assoluto escludere che una porzione del grasso ricapitata nel sangue durante la digestione non sia subito consumata: sarebbe dare una interpretazione non giusta ai miei esperimenti, poichè in essi tenni gli animali e prima e dopo la somministrazione dell'olio di sesamo in quiete. Era questa di certo una condizione che favoriva il passaggio del grasso alimentare nel tessuto adiposo; però se ripenso che anche negli animali tenuti in modo da farli diminuire di peso trovai in quello la reazione dell'olio di sesamo, son costretto a concludere che una parte di esso vi passa in tutti i casi. Ciò serve molto bene a render noto il mirabile meccanismo che esiste nell'orga-

nismo animale, onde non vi siano dei periodi nei quali molto o troppo abbondante sia l'accumulo del grasso nel sangue (lipemia), i quali potrebbero esser dannosi per l'organismo quando durassero assai tempo: il tessuto adiposo con l'immenso numero dei suoi elementi prende dal sangue nel periodo digestivo il grasso condottovi dalla corrente linfatica e lentamente lo ricede al sangue stesso. È vero che nel periodo digestivo v'è aumento del grasso nel sangue, ma non è mai molto grande ed è sempre sproporzionato alla abbondante quantità di grasso che i carnivori possono assorbire. F. Hoffmann [1] avendo nutrito un cane con grandi quantità di grasso, uccise l'animale per dissanguamento e trovò in tutto il sangue 0,97 di grasso. I. Munk [2] pure in un cane nutrito con molto grasso trovò che il sangue conteneva 0,025 di estratto etereo ogni 10 gr. e tutto conteneva 2,93 del medesimo. Si ricordino anche i resultati di Zawilski,[3] il quale vide assai presto scomparire dal sangue il grasso che in abbondanza vi era ricapitato colla corrente linfatica. Alle deduzioni di questi miei esperimenti si potrebbe obiettare che l'olio di sesamo passato nel sangue dei polli, piccioni, cavie e conigli dà la reazione e non quello penetrato nel tessuto adiposo.

Ho ucciso, è vero, quasi tutti gli animali sei ore dopo la somministrazione del grasso (Es. Tav. I e Tav. II), quando cioè si può supporre che il sangue ne contenga ancora una piccola quantità; però ho uccisi gli animali per dissanguamento ed ho lavato l'apparato circolatorio ripetutamente con acqua, tanto che pochissimo sangue o punto era rimasto nelle maglie dei capillari. Onde toglier di mezzo ogni sospetto ho ricercato la quantità dei grassi contenuta nel sangue degli animali con esso nutriti. Per far ciò mi sono servito del seguente metodo: ho preso diverse quantità di sangue, le ho poste in una capsula ben pesata e poi ho portato il tutto in una stufa dove ho mantenuto il calore fra 100 e 110°: ho pesato il residuo secco, ho

[1] Lavoro citato, pag. 7.
[2] Lavoro citato, pag. 421.
[3] *Dauer und Umfang des Fettstromes durch den Brustgang nach fettgenuss.* Arbeit aus. d. physiol. anstalt zu Leipzig, 1876, S. 147-167.)

fatto l'estratto etereo, ho ripesato questo con tutta esattezza e scrupolo dopo avere evaporato l' etere ed aver tenuto il recipiente contenente l'estratto etereo nel vuoto della macchina pneumatica con acido solforico. Riconosco subito che il metodo non è molto preciso, poichè insieme al grasso l'estratto etereo contiene colesterina ecc. ecc, però serve assai bene al mio scopo trattandosi di dover ricercare se vi sono contenute nel sangue alla fine della digestione grandi quantità di grassi.

I resultati di queste ricerche son riportati nella seguente tabella:

Tavola VI.

Numero d'ordine	Data	Animale adoprato	Quantità d' olio consumata	Data della morte dopo il pasto con olio	Peso del sangue	Peso del residuo secco	Peso dell'estratto etereo	Reazione nel tessuto adiposo
1	10 dic. 1894	Piccione	5 gr.	5 ore	10 gr.	2.13	0.026	Distinta
2	19 » »	»	4 »	6 »	10 »	2.09	0.016	»
3	19 » »	»	2 »	6 »	20 »	4.10	0.031	»
4	19 » »	Coniglio	senza olio	—	10 »	2.29	0.012	Negativa
5	14 gen. 1895	»	5 gr.	8 ore	15 »	3.21	0.010	Positiva
6	25 » »	»	2 »	6 »	10 »	1.90	0.014	Distinta
7	31 » »	»	4 »	6½ »	20 »	3.10	0.021	»

dalla quale emerge molto chiaro il fatto che dopo sei ore dalla digestione dell'olio di sesamo non v' è un grande accumulo di esso nel sangue, mentre nel tessuto adiposo già si riscontra la sua reazione ed è assai intensa. Nei conigli se si confronta l'esperimento N° 4 nel quale l'animale non aveva ricevuto punto olio di sesamo con quelli nei quali era stato dato, si trova che l' estratto etereo è in peso presso che eguale in tutti i casi. Non si può dire che l' olio non fosse stato assorbito, perchè constatai la sua presenza nel tessuto adiposo dell' animale del quale ana-

lizzavo il sangue. Non mi sono preoccupato di ricercare la reazione dell' olio di sesamo nello estratto etereo ricavato dal sangue, perchè sarebbe stato un dato di poco valore: posto anche che vi si fosse trovata presente non significava punto che l' olio di sesamo si fosse accumulato nel sangue; poteva esser data da residui di quello che vi era ricapitato colla corrente linfatica. A me basta di aver dimostrato che dopo sei ore dal pasto con olio di sesamo il sangue contiene piccola quantità di grasso, per esser sicuro che la reazione da me trovata nel tessuto adiposo non è dovuta all' olio raccolto nel sangue, tanto più che uccidevo gli animali per dissanguamento e lavavo il loro sistema circolatorio.

Un'altra obiezione si potrebbe fare ai miei esperimenti: è vero che l'olio di sesamo scomparisce dal sangue, ma esso non va a depositarsi nel tessuto, viene via via ceduto ai tessuti dell'organismo, ivi consumato per la produzione del calore e del lavoro muscolare, e quella sostanza estranea che dà la reazione coi liquidi di Baudoin e di Villavecchia e Fabris, rimane nell'organismo e poi si attacca ai grassi che già aveva l'animale nel suo tessuto adiposo. L'obiezione è speciosa: bisognerebbe prima aver con sicurezza dimostrato che quella sostanza estranea esiste proprio nell'olio di sasamo, ciò che gli agronomi per ora non hanno potuto verificare; inoltre bisognerebbe dimostrare che l'olio di sesamo può esser consumato senza che quella sostanza estranea sia ossidata. Ammessa pure come sicura la presenza di quella sostanza estranea nell'olio di sesamo, faccio notare che negli animali ai quali ho dato una sola volta quell' olio e poi l'ho ricercato dopo vari giorni nel loro adipe, non trovai la sua reazione, sebbene gli animali 1, 3, 4, 5, 6 di quelli esperimenti fossero in dimagramento. Inoltre ho fatto le seguenti prove: il 9 gennaio 1895 ho preso tre piccioni e li ho nutriti fino al 19 con due grammi di olio mescolato alla loro razione ordinaria di cibo: in questo giorno ho constatato la presenza dell' olio di sesamo nel tessuto adiposo e l' intensità della reazione, e li ho posti a digiunare per quattro, cinque ed otto giorni rispettivamente. Quindi son tornato a nutrirli con cibo comune (grano e granturco) e li ho fatti tornare al primitivo peso. Nel piccione

che digiunò giorni quattro, la reazione fu lieve, in quello che digiunò cinque giorni pure molto lieve, negativa invece nell'ultimo che soffrì la fame per otto e che era straordinariamente diminuito di peso. Così posso concludere che la sostanza estranea dell'olio di sesamo, che ha il color rosa nelle reazioni da me impiegate, non rimane nell'organismo. Quindi la reazione da me trovata negli animali dopo la digestione dell'olio di sesamo è dovuta al passaggio del medesimo nel tessuto adiposo.

Essendo omai dimostrato dai lavori di vari fisiologi (Munk,[1] Walter)[2] che nutrendo gli animali cogli acidi grassi di una data qualità di grasso, si ritrovano sotto forma di grassi neutri nel tessuto adiposo, volli anch'io tentare simili esperimenti per dimostrare sempre meglio il passaggio di essi nel tessuto adiposo. Gli acidi grassi dell' olio di sesamo venivano mescolati ai cibi quando erano dati ai piccioni; venivano fusi e poi con un tubetto introdotti nello stomaco dei conigli e delle cavie a più riprese durante la giornata od in una sola volta. Non ebbi a notare mai sconcerti prodotti da questi acidi; in un solo coniglio, avendone adoprata troppo gran quantità, riscontrai inappetenza e diarrea. In tutti i casi la ricerca della reazione dell'olio di sesamo coi soliti reattivi fu positiva dopo 4 o 6 ore dalla digestione: anzi debbo far notare che a parità di quantità la reazione data dagli acidi grassi dell' olio di sesamo fu più intensa che quella data dall' olio stesso.

---

[1] Lavoro citato. (Virchow Archiv., Bd. 95) e *Ueber die Bildung von Fett aus Fettsauren in Thierkörper*. (Archiv. f. Anat. e phys., 1883, S. 273-275.)

[2] Walter, *Centralblatt f. physiol.*, pag. 4, n. 19.

Tavola VII.

Numero d'ordine	Data della esperienza	Genere e peso dell'animale	Quantità di acidi grassi	Data della morte dopo il pasto con acidi grassi	Intensità della reazione	Osservazioni
1	22 nov. 1894	Piccione 468	5 gr.	$4^1/_2$ ore	Distinta	Ha mangiato metà del cibo.
2	27 » »	Piccione 375	5 »	6 »	»	
3	29 » »	Piccione 354	$2^1/_2$ »	48 »	Lieve	Dimagra fortemente.
4	29 » »	Pollo 1050	2 »	48 »	»	Dimagra.
5	1 dic. »	Piccione 474	2 »	5 g.	Lievissima	
6	2 » »	Cavia 305	4 »	24 ore	Distinta	
7	3 » »	Cavia 340	2 »	6 »	»	
8	14 » »	Cavia 360	2 »	6 »	Intensa	
9	10 gen. 1895	Coniglio 1286	2 »	5 »	»	
10	13 » »	Coniglio 1358	2 »	5 »	»	
11	16 » »	Coniglio 1450	8 »	6 »	Lieve	Ha mangiato poco. Ha inappetenza e diarrea.

Sembra quasi che gli acidi grassi con maggior prontezza vadano a depositarsi nell'adipe. Non sto a ripetere che dopo aver constatato la presenza della reazione del sesamo nel tessuto adiposo, ho atteso vari giorni ad uccidere l'animale nutrendolo con cibo comune ed ho trovato la reazione assai diminuita d'intensità o assente.

Se a tutti gli esperimenti di sopra riferiti aggiungiamo questa nuova serie di prove fatte cogli acidi grassi, i quali vanno assai prontamente nel tessuto adiposo, mi pare che si possa concludere che esso durante la digestione, prende dal sangue i grassi che vi son penetrati in special modo per la corrente lin-

fatica e provenienti dallo assorbimento intestinale: nell'intervallo fra un pasto e l'altro, poi il tessuto adiposo ricede al sangue una porzione *di grasso più o meno abbondante* a seconda dei bisogni dell'organismo. Perciò il tessuto adiposo non funziona interrottamente e solo nei periodi di sovrabbondanza di grassi nei cibi o di deficienza dei medesimi, ma continuamente è in relazione col sangue, dal quale prende l'eccesso di grasso recapitatovi, e poi glielo ricede quando in esso ve ne sia difetto, talchè esso sarebbe il regolatore della quantità di grasso che si deve trovare nel sangue stesso.

III.

Dopo i fatti da me descritti sarebbe opportuno sapere qualche cosa di più intorno al modo di funzionare degli elementi dei quali è composto il tessuto adiposo. Le cellule di esso funzionano tutte sempre con assai attività, oppure vi sono delle cellule omai piene di grasso rispetto ad altre che si formano coi grassi nuovi provenienti dai cibi, o dalla trasformazione degli idrati di carbonio e forse anche dei corpi albuminosi in grassi? Sarebbe perciò opportuno studiare il modo intimo di distribuzione dei grassi alimentari negli elementi cellulari di esso: ciò servirebbe anche a rischiarare il modo di comportarsi delle cellule adipose quando cedono la loro provvista non solo nei casi di dimagramento, ma anche quando l'organismo è in aumento di peso od è in equilibrio. Aver potuto frazionare l'adipe dopo l'olio di sesamo ed aver trovato che anche nelle più piccole porzioni di esso v'è la reazione, indica che gli elementi cellulari sono assai attivi, ma non permette di concludere con sicurezza che ogni elemento giorno per giorno perda e poi riacquisti una certa quantità di grassi.

In generale dai fisiologi e dagli istologi (per quanto è a mia cognizione) non s'è mai considerato il tessuto adiposo come molto attivo. L'aspetto stesso delle cellule, delle quali è composto, contribuì a fargli acquistare la cattiva riputazione d'inerte: poichè quelle più vecchie appaiono piene di una bella goccia di

grasso, provviste di parete, con un nucleo appiattito e respinto verso la periferia della cellula; le più giovani invece son poste alla periferia dei lobetti adiposi, appaiono provviste di maggior quantità di protoplasma, hanno il nucleo un poco più grande, son prive di membrana e contengono gocciolette di grasso più o meno numerose a seconda della loro età.

L'aspetto ed il modo di distribuzione delle giovani cellule rispetto a quelle vecchie, di certo ingenera l'idea che i nuovi grassi possano depositarsi nelle prime, mentre nelle seconde vi sieno già penetrati ed immagazzinati quelli da molto tempo ricapitati nell'organismo; e fan pensare pure che le vecchie cellule si consumino per i bisogni dell'organismo e siano sostituite da quelle giovani. Parrebbe che nel tessuto adiposo potesse avvenire un fatto molto simile a quello che tanto bene fu posto in evidenza dal Troia nelle ossa: nuovi strati di questo si sostituiscono a quelli invecchiati, tanto che alternando periodi di nutrizione colla robbia con periodi senza di essa, nell'osso si trovano strati rossi corrispondenti ai primi e strati bianchi ai secondi. Ma si potrebbe anche pensare (ritornando al tessuto adiposo), che nelle vecchie cellule si depositasse una parte dei grassi che si formano o ricapitano coi cibi nell'organismo, e le nuove e giovani cellule poste alla periferia dei lobetti adiposi rappresentassero nuovi elementi formatisi perchè nel corpo vi è eccesso di grasso. Infatti quei giovani elementi si trovano colla massima facilità negli animali in progressivo ingrassamento.

Per cercare una via che in qualche modo ci portasse alla soluzione di questo arduo problema, il mio maestro ed io pensammo che se avessimo potuto trovare una sostanza colorante che si attaccasse tenacemente ai grassi e fosse insolubile nell'acqua, avremmo potuto superare molte difficoltà che si presentavano. Da prima pensai di adoprar l'olio fatto divenir scuro o nero mediante piccole quantità di acido osmico, però prevedevo già che potesse danneggiare le delicate muccose che doveva attraversare. Infatti gli animali con esso nutriti, per quanto resistessero vari giorni, ebbero poi delle forti diarree che li portarono a morte. Anche quelli uccisi prima che la morte causata da quell'olio trattato con acido osmico sopraggiungesse, non trovai dati

utilizzabili, sebbene potessi vedere le cellule della muccosa intestinale tutte assai piene di gocciolette nere. Allora mi detti a ricercare qualche altra sostanza e dopo un lavoro molto lungo e faticoso trovai che il Sudan III ha proprietà tali, che servendosi di esso ci possiamo con un po' di fiducia provare a risolvere il problema di sopra proposto.

Il Sudan III è una polvere di color rosso bruno, molto leggera, insolubile nell'acqua a freddo ed a caldo: solubile nell'etere, meno nell'alcool, solubilissima nei grassi tutti. Già nella quantità di uno per cento dà all'olio ed al grasso animale un color rosso porpora molto intenso. Il Sudan III è insolubile nella soluzione fisiologica di cloruro di sodio, come pure nella soluzione dell'uno e due per cento a freddo, appena appena solubile nelle stesse scaldate a 70 e 80 gradi. Le soluzioni concentrate di potassa e di soda sciolgono il Sudan e prendono un color giallo paglierino; le dilute lo sciolgono appena e si colorano pochissimo. L'acido cloridrico puro scioglie, ma non scolora il Sudan: il Sudan III è insolubile nella bile, appena solubile nel siero di sangue del piccione, pollo, coniglio, cavia, quando sia scaldato a 40 gradi per molto tempo; non è velenoso per questi animali.

Il grasso colorito con Sudan III ha un bel color rosso porpora, non cede tal colore all'acqua, alle soluzioni di cloruro di sodio (0,75 per cento ed uno per °/₀) non è scolorito dall'acido cloridrico, può essere emulsionato e saponificato senza perdere il suo colore, può esser scisso in glicerina ed acidi grassi e questi mantengono un bel color rosso. Il succo gastrico artificiale non ha alcuna azione spiccata sull' olio colorito, neppure la bile, nè il succo pancreatico, rispetto al colore. Il siero di sangue mescolato con una finissima emulsione di olio tinto con Sudan III, non muta punto il suo colore che rimane inalterato, scaldando anche la prova per vario tempo a 40 e 42 gradi ed oltre.

Tutte le suddette proprietà dell'olio colorito con Sudan III, che si riscontrano tanto bene in vitro, possono servire al nostro scopo e si adattano in modo assai preciso al genere delle nostre ricerche.

Quando si uccide un pollo od un piccione una o due ore dopo avergli fatto ingozzare due grammi di olio colorito con Sudan III, si trova nell'intestino tenue una poltiglia che ha un colorito rosso o roseo a seconda delle quantità di olio che vi sono mescolate; osservando una piccola porzioncella di essa al microscopio presenta, oltre altre sostanze di aspetto vario (granuli di amido, cellule vegetali, ecc.), tante minute e numerosissime gocciolette oleose, le più grandi colorite in rosa, le più piccole in giallo. Accade in questo caso ciò che si verifica pel sangue, quando questo è in strato piuttosto spesso appar rosso, quando in strato sottile appare giallastro. Se si raschia leggermente la muccosa intestinale e si osserva poi al microscopio (mescolando la sostanza così raccolta con alcune gocce di soluzione fisiologica di cloruro di sodio) si vedono le cellule della muccosa stessa tutte piene di gocciolette rosee: è questo il modo più bello per dimostrare il passaggio dei grassi attraverso la muccosa intestinale. I vasi linfatici della rete sottosierosa dell'intestino, quelli del mesenterio si vedon tutti pieni di una sostanza rosea, la quale pone bene in evidenza tutte le più minute diramazioni di essi, ed è costituita da gocce rosee e gialle. Nel sangue osservato dopo un'ora, due, tre, quattro raramente potei vedere delle gocce rosee, invece vi trovai più abbondanti delle minute gocce gialle. Nei leucociti contenuti nel sangue non potei pure vedere le goccioline rosee. Nelle feci si posson trovare in quantità varia le gocce colorite quando l'olio fu dato in abbondanza.

Tutto questo insieme di fatti mi sembra che accerti come l'olio colorito non subisca anche nell'organismo animale modificazione alcuna, rispetto al suo colore, nè pel succo pancreatico, nè per la bile, nè pel succo gastrico.

Fermandoci per ora a considerare il caso di un animale (piccione o pollo) che per molti giorni, per es. dieci, abbia avuto una razione alimentare composta di due grammi di olio colorito e grano (ottanta o novanta grammi) per giorno, si trova, dopochè fu ucciso, tutto il tessuto adiposo sottocutaneo di color rosa o rosso a seconda delle quantità di grasso che l'animale aveva. Bisogna stare attenti a questo, che nei punti ove il grasso

è più accumulato, per es. ai lati del torace, attorno al retto, esso può comparire più rosso che negli altri punti dell'organismo: ciò dipende solo dal fatto che le cellule sono in quelli più numerose ed abbondanti. Il grasso pure in mezzo ai muscoli appare rosso o roseo: quello del mesenterio, attorno ai reni ecc. ecc., è colorito in modo eguale a quelli già ricordati. Lo stomaco, le anse intestinali osservate al di fuori del periodo digestivo, non presentano alcun colorito speciale; le cellule della muccosa appaiono di aspetto normale come nei polli o piccioni nutriti senza olio colorito, così pure gli elementi delle altre tonache. Il fegato è più rosso bruno di quello di un animale che non abbia mai avuto olio colorito: il sangue ha il suo siero citrino.

Il sistema nervoso centrale, che contiene abbondanti sostanze grasse (mielina) non presenta colorazione speciale e sembra di aspetto normale: i nervi periferici son bianchi e le loro fibre hanno la mielina completamente scolorita come quella degli animali non nutriti con Sudan III sciolto nel grasso. Si noti che il Sudan III può colorire la mielina, quando un pezzetto di nervo sia posto in una soluzione alcoolica di esso od anche quando ottenuta a caldo una soluzione in siero di sangue (la quale ha un colorito rosa appena visibile) vi si tenga immerso il nervo per molto tempo e si ricambi spesso la soluzione stessa, prende una lieve colorazione rosa. I muscoli e le singole fibre hanno colorito normale.

Gli animali nutriti per molti giorni (vedi tavola VII n. 3, 6, 7, 11, 12, 13, 14, 15, 16) non hanno subìto alcun danno: nei reperti cadaverici di ciascuno furon trovati dei fatti molto simili a quelli precedentemente descritti anche nei casi nei quali la nutrizione con olio colorito fu continuata per 30 e 38 giorni. Il grasso di questi animali si presentava molto rosso, mai però tanto intenso come quello dell'olio tinto col Sudan III: ciò significa che l'olio con cui erano nutriti si andava a mescolare con quello già esistente nell'organismo e con quello che di nuovo si formava in special modo dagli idrati di carbonio che in gran copia venivano dati ai miei animali.

Tavola VIII. — *Uccelli.*

Numero d'ordine	Data della esperienza	Peso al principio	Peso alla fine	Quantità giornaliera di olio	Per quanti giorni fu dato	Quantità totale dell'olio	Colorazione del tessuto adiposo	Osservazioni
1	22 apr. 1894	307	320	1 1/2 gr. 2 »	2	3 gr.	Nessuna colorazione	Nelle feci è comparso poco olio colorato.
2	22 » »	332	347	2 »	5	10 »	Rosa	
3	22 » »	359	368	2 »	10	20 »	Rosso	
4	22 » »	347	320	2 »	6	12 »	Rosa	
5	17 mag. »	340	329	2 »	6	12 »	»	
6	24 » »	264	330	2 »	14	28 »	Rosso	
7	24 » »	257	340	2 »	25	50 »	»	
8	24 » »	225	310	2 »	4	8 »	Rosa	
9	21 nov. »	272	300	2 »	5	10 »	Rosso	
10	26 » »	230	250	2 »	2	4 »	Rosa lieve	
11	26 » »	312	451	2 »	38	76 »	Rosso	
12	28 » »	405	430	2 »	17	34 »	»	
13	28 » »	425	460	2 »	14	28 »	»	
14	1 dic. »	430	480	2 »	17	34 »	»	
15	1 » »	320	493	2 »	30	60 »	Rosso int.	
16	11 gen. 1895	340	383	2 »	14	28 »	Rosso	
17	21 » »	360	405	2 »	10	20 »	»	
18	24 » »	1080	1210	2 »	10	20 »	Rosa inten.	
19	24 » »	1230	1310	2 »	10	20 »	»	

Nei mammiferi, cavie e conigli (vedi tav. VIII) si riscontrano fatti molto simili a quelli di sopra descritti: però in essi son molto meno spiccati a causa della facilità con cui son disgustati dai grassi aggiunti ai loro alimenti. Se si osserva l'intestino tenue di una cavia o di un coniglio dopo un pasto con olio colorito con Sudan III, si vede ripieno di una poltiglia rosea o giallastra costituita da moltissime gocciolette oleose, le quali riempiono anche i vasi linfatici. In questi il colore non è mai così distintamente roseo come negli uccelli, ma è un rosa molto pallido. Le cellule della muccosa intestinale son piene di minute gocce rosee o gialle. Assai gran quantità di olio colorito appare presto nelle feci, le quali sebbene si mantengano ben conformate, ne contengono in abbondanza. Credo che la minor colorazione del chilo raccolto nei linfatici dei conigli e cavie dopo il grasso tinto dal Sudan III rispetto a quella dei linfatici

dei polli, sia dovuta al più piccolo assorbimento di olio: per ora non riuscii a trovar altre cause che mi spiegassero tal fatto. Nel sangue dei mammiferi pure non riuscii a scorgere delle gocciolette rosee.

Il tessuto adiposo di quelli dopo vari giorni della solita nutrizione con olio colorito e cibo comune (cavolo e semola), prende un colorito arancio assai intenso a seconda della quantità di olio assorbito; in un caso solo ebbi il grasso rosso poichè continuai trentasette giorni tal nutrizione. Non bisogna fidarsi di un color giallo tendente all' arancio che si può trovare in alcuni punti del tessuto adiposo delle cavie (es. attorno alle ovaie, ai reni), poichè qui può aver tal colore anche in condizioni normali: bisogna tener calcolo della maggiore intensità di esso. Nei conigli il grasso che ha normalmente color bianco roseo dopo il Sudan III sciolto nell' olio assume un color rosa più o meno intenso. Tutti i visceri, il sistema nervoso centrale e periferico, i muscoli appaiono di colorito normale anche dopo un prolungato uso di olio tinto.

Tavola IX. — *Cavie e Conigli.*

Numero d'ordine	Data	Peso al principio	Peso alla fine	Quantità giornaliera d'olio	Per quanti giorni in data	Quantità totale d'olio	Colorazione del tessuto adiposo
1	14 mag. 1894	440	430	2 gr.	8 g.	16 gr.	Arancio
2	21 » »	450	460	2 »	37 »	74 »	Rosso
3	21 » »	330	310	2 »	4 »	8 »	Arancio
4	6 giug. »	480	510	2 »	29 »	58 »	Rosa intenso
5	27 » »	360	330	2 »	10 »	20 »	Arancio intenso
6	28 » »	1350	1345	2 »	4 »	2 »	Rosa leggiero
7	28 » »	1540	1443	2 »	6 »	12 »	Rosa distinto
8	29 » »	1780	1780	2 »	7 ore	—	Colorito pressochè normale
9	28 » »	1450	—	2 »	7 »	—	Idem
10	3 dic. »	490	498	2 »	14 g.	28 gr.	Arancio intenso
11	3 » »	430	460	2 »	14 »	28 »	Idem
12	3 » »	1340	1360	2 »	8 »	16 »	Arancio
13	18 gen. 1895	365	362	2 »	7 »	14 »	Arancio intenso
14	18 » »	370	390	2 »	7 »	14 »	Idem

Il fatto più saliente che tanto nei mammiferi come negli uccelli si è potuto con questi esperimenti porre in evidenza è, che il tessuto adiposo in ogni parte del corpo di quelli ha un colorito uniforme. Se mediante il microtomo si fanno delle sottili fettucce di grasso, si vedono tutte colorite egualmente, nè osservate al microscopio è possibile vedere una cellula diversa dalle altre. Il materiale che meglio può servire per studiare a fresco le cellule adipose dopo l'olio con Sudan III è dato da quei sottili e delicati lobetti di grasso che si trovano nel mesenterio degli animali. Se si distende questo sopra un vetrino porta-oggetti e si fa subito l'osservazione, si possono vedere le cellule tutte piene di grasso colorito ed anche quelle che stanno alla periferia del lobetto sono eguali per il colore a quelle del centro e ritenute come le più vecchie.

Ho ripetuto centinaia di volte tali osservazioni non solo servendomi del grasso del mesenterio, ma anche di quello sottocutaneo, intermuscolare, ecc., ed in tutte trovai fatti identici, anche le più giovani cellule che contenevano poche goccioline di grasso apparivano colorite in modo presso che identico alle più vecchie. Il riscontrare questa uniformità di colore in tutte le cellule del tessuto preso in qualunque parte dell'organismo, sembra insegnarci quasi che ogni cellula giorno per giorno prenda una quantità di grasso tinto con Sudan III.

Per ora però tal conclusione parrebbe potersi trarre solo nei casi presi in considerazione fin qui, vale a dire quando la nutrizione con quello fu molto prolungata, quando una discreta quantità del vecchio grasso è stata consumata e una discreta quantità del nuovo si è formata dai cibi (grassi alimentari, idrati di carbonio) e forse anche del disfacimento degli albuminoidi.

Anche negli animali nutriti per breve tempo con grasso colorito non trovai fatti diversi. A due piccioni ho dato due grammi di quello e li ho uccisi dopo ventiquattro ore: il tessuto adiposo non si presentava diverso da quello degli animali alimentati senza olio con Sudan III. Osservato al microscopio il grasso del mesenterio e quello sottocutaneo, ecc., non potei vedere cellule molto più colorite delle altre: erano identiche

pressochè da per tutto. Ad un piccione molto grasso detti per tre giorni due grammi di olio colorito con molto cibo, trovai anche in questo il grasso di colore poco diverso da quello normale e in nessun punto di esso alcuna cellula più colorita delle altre. Perciò il nuovo grasso alimentare anche negli animali più ben nutriti va a mescolarsi con quello già esistente nelle cellule adipose, tanto che esse dopo qualche tempo assumono colorito eguale. Non voglio concludere che ogni cellula prenda una quantità di grasso eguale a tutte le altre: può darsi benissimo che in momento una ne prenda più che le altre. Le piccole differenze di colore non si possono notare, poichè l'olio colorito con Sudan III quando è diviso in sottilissime gocciolette appare giallo.

Negli animali in progressivo dimagramento, poi il depositarsi del grasso colorito nelle cellule adipose vecchie è un fatto che risulta colla massima evidenza.

Ho posto a digiuno per quattro giorni due piccioni assai magri, poi ho dato loro l'olio colorito insieme a cibo ordinario per tre giorni, li ho uccisi ed ho trovato il loro adipe colorito in rosa più intenso che quello degli animali grassi nutriti per lo stesso tempo con la stessa sostanza.

Se in questi due ultimi casi s'intende bene la necessità del passaggio del grasso colorito nelle vecchie cellule adipose, le quali pel digiuno avevano perduta gran parte della loro provvista, più difficile è intenderlo negli animali già grassi ed in progressivo ingrassamento. In questi non v'è la perdita della provvista di grasso, in questi le cellule che paiono omai piene debbono rimaner tali e delle nuove se ne debbono formare per contenere i nuovi grassi che ricapiteranno coi cibi: come va che anche in questi casi le cellule appaiono egualmente colorite? Prima di tutto bisogna pensare che per avere una colorazione rosa del tessuto adiposo degli animali grassi, bisogna ripetere per molti giorni la nutrizione con olio colorito: ora in questo tempo una quantità di grasso sarà consumata e quindi dovrà esser sostituita da quello che ricapita nell'organismo coi cibi o che si formerà dagli idrati di carbonio o degli albuminoidi. Inoltre le nuove cellule che si for-

meranno, potranno prendere delle assai grandi quantità di olio colorito, ma insieme si riempiranno di grassi formatisi dagli amidi e dai corpi albuminosi e quindi il loro colore dovrà apparire meno intenso. Così dopo qualche tempo il colore di tutte le cellule adipose apparirà pressochè eguale, e non importerà ricorrere alla strana ipotesi che ogni cellula adiposa prenda una quantità di grasso nuovo eguale a quella di tutte le altre per spiegar tal fatto.

Dopo ciò il tessuto adiposo sembra composto di cellule, le quali funzionano sempre con discreta attività, prendono e danno al sangue una certa quantità di grasso: esso non è costituito da cellule vecchie che vengono sostituite da nuove quando le prime si siano consumate od abbiano perduto la loro provvista, esso invece è composto di elementi che perdono una piccola quantità del loro grasso e la riacquistano in special modo durante il periodo digestivo. Non v'è nel tessuto adiposo come nell'osso una sostituzione di nuovi strati di cellule adipose a quelle omai invecchiate: sembra che anche queste abbiano perduto una quantità di grasso, sebbene sia molto piccola (poichè non si trovano mai vuote) e la riprendano. Ciò non esclude che quando un animale è in floride condizioni di salute o v'è sovrabbondanza di grasso nei cibi, non si formino dei nuovi elementi, o che qualche vecchio elemento adiposo possa morire ed esser sostituito da giovani cellule. Se l'aspetto di queste poteva trarre a farle considerare come quasi inerti, la grande ed ampia rete di vasi sanguigni che si trova nei lobetti adiposi doveva mettere sull'avviso, che quelli elementi dovevano avere importanti relazioni col sangue, le quali assai chiaramente mi paiono dimostrate dai miei esperimenti.

Ho sempre ammesso come sicuro che il grasso colorito passi nel tessuto adiposo; non potrebbe invece darsi che esso venisse adoprato per i bisogni dell'organismo e la sostanza colorante sciolta nel sangue andasse a tingere il grasso dell'animale? Per togliere questo dubbio ho fatto i seguenti esperimenti:

Nel giorno 28 novembre 1894 ho iniettato nel peritoneo di due piccioni in ingrassamento due grammi di Sudan III

sospeso in soluzione fisiologica di cloruro di sodio ed ho continuato per tre giorni tale iniezione: ho atteso in un caso sette giorni, nell'altro dieci prima di uccider la bestia. In ambedue i casi i reperti necroscopici furono identici. Non v'era alcuna traccia di peritonite: molta polvere si trovava nel mesenterio circondata da ammassi di leucociti, che in parte l'avevano incorporata.

Il grasso in alcuni punti del mesenterio, aveva colorito normale, in altri era rosa, in altri rosso; il pacchetto adiposo attorno al retto era completamente scolorito in un caso, nell'altro, siccome colla punta della siringa da iniezioni ero ricapitato in mezzo ad esso, aveva color rosso spiccato. Tutto il grasso del rimanente organismo era scolorito.

In un coniglio pure feci prove identiche e trovai fatti presso che eguali.

A questo modo di sperimentare si potrebbe obiettare che dal peritoneo troppo piccola quantità di granuli del Sudan III può essere assorbita. Veramente dagli esperimenti del mio illustre Maestro prof. Angiolo Maffucci[1] risulterebbe che gran quantità di sostanze granulari può essere assorbita dal peritoneo. Onde eliminare ogni dubbio variai la via per la quale iniettavo il Sudan III.

Nel giorno 7 dicembre 1894 iniettai nella vena femorale di un coniglio mezzo grammo di quella sostanza colorante sospesa in soluzione fisiologica di cloruro di sodio. Per non aver embolismi passai tal sospensione attraverso ad un fitto panno di tela: uccisi l'animale nel dì 10 e trovai il grasso di colorito eguale a quello di conigli che non hanno avuto la sostanza colorante.

Ho ripetuto nel giorno 10 l'esperimento precedente, però ho aumentato la quantità del Sudan iniettato, adoprandone un grammo che iniettai in parte nel peritoneo, in parte in una vena femorale. Dopo quattro giorni dalla iniezione trovai i lobetti di grasso del mesenterio in parte coloriti, altri bianchi: il

[1] Maffucci, *Sull' assorbimento del peritoneo.* (Giornale internazionale di scienze mediche, IV, 1882.)

grasso del collo, delle ascelle, delle regioni inguinali era completamente scolorito.

In un altro coniglio (11 decembre) iniettai nella femorale mezzo grammo di Sudan sospeso nella solita soluzione fisiologica di cloruro di sodio, la stessa quantità iniettai anche nel peritoneo, nei giorni 12 e 13 feci delle nuove iniezioni di Sudan III nel peritoneo, ed attesi sette giorni ancora ad ucciderlo. Anche questo animale aveva il grasso del mesenterio a tratti rosso, a tratti giallo, a tratti bianco; il grasso del collo, delle ascelle ed inguini era più colorito di quello normale, più roseo, però il colore non era anche in questi punti uniforme, ma ora più, ora meno intenso. Così anche in questo caso nel quale mi ero posto nelle condizioni più svantaggiose e per la quantità di sostanza iniettata e pel lungo tempo atteso ad uccider l'animale, ebbi la conferma che il Sudan III si scioglie pochissimo nel sangue e non va a colorire il grasso od in piccolissima proporzione rispetto alla gran quantità che n'era stata iniettata. Bisogna anche pensare che durante il periodo della esperienza gli animali erano nutriti con semola mista a cavolo, quindi una certa quantità di grasso era presa col cibo, poteva incontrare nei vasi linfatici del mesenterio o nei vasi sanguigni i granuli di Sudan III, scioglierli e poi andare così colorita nel tessuto adiposo.

Dopo ciò mi pare di potere con molta probabilità concludere che l'olio colorito deve passare nelle cellule del tessuto adiposo, e tanto più son costretto a concludere così dopo aver veduto che l'olio di sesamo passa in esso inalterato e si distribuisce con grande uniformità nei vari punti del medesimo.

I fatti trovati da me con l'olio di sesamo, cioè eguale reazione rosa in tutto l'adipe raccolta da qualsivoglia parte dell'animale acquistano, dopo gli esperimenti col Sudan III, un gran valore, poichè abbiamo con quest'ultimo la riprova che in ogni cellula adiposa ricapita nel periodo della digestione una porzioncella, sia pure infinitamente piccola del grasso alimentare. Queste due serie di esperimenti servono l'una di conferma per l'altra.

IV.

Dalle diverse serie di esperimenti di sopra riportate, mi sembra che sia assai ben dimostrato il modo di comportarsi del tessuto adiposo rispetto ai grassi contenuti nei cibi e gli intimi rapporti che vi sono fra quello ed il sangue. Un primo fatto che risulta molto ben chiaro (Tav. I, II, IV e V) è che, durante il periodo digestivo, il tessuto adiposo prende dal sangue i grassi che vi son portati dalla corrente linfatica e provenienti dallo assorbimento intestinale, anche quando nella razione alimentare son contenuti in piccola quantità. Il grasso che passa nel tessuto adiposo sta in proporzione diretta a quello contenuto negli alimenti. Non voglio concludere che tutto il grasso dei cibi passi nell' adipe, è possibile che una parte di esso sia adoprata per via, se l' organismo ha da riparare a perdite subìte o da provvedere alla produzione di qualche secrezione, come il latte, che contenga molto grasso. In ogni modo il passaggio dei corpi grassi alimentari in quel tessuto è un fatto costante (Tav. III) che avviene tanto negli animali molto ricchi di esso come in quelli molto magri, per liberare il sangue da quello eccesso di grasso che vi sarebbe contenuto dopo il pasto e probabilmente per mantenere allo stesso quella giusta composizione che deve avere, onde non vi sia in esso sovrabbondanza di alcuni materiali rispetto ad altri. Infatti se dopo un pasto con copiosa quantità di corpi grassi il sangue può esser molto ricco di essi, dopo qualche tempo quest' eccesso scompare. (Röhrig e Zawilsky, Hoffmann, Munk) tanto che quello ne contiene piccole quantità che rimangono presso che costanti. Dalla tavola n. VI dei miei esperimenti risulta che anche quando piccola quantità di olio di sesamo è contenuta nel cibo, quello non si accumula nel sangue, ma passa nel tessuto adiposo nel quale trovai sempre molto ben distinta la reazione.

Pei corpi grassi sembra che avvengano fenomeni molto simili (se facciamo astrazione dalla complicatezza loro) a quelli che si debbono avverare per gli idrati di carbonio. Sebbene la

quantità di zucchero che viene assorbita in special modo dagli erbivori sia molto grande, mai il sangue dei medesimi, quando la razione alimentare è quella ordinaria, ne contengono quantità molto abbondanti. Ciò dipende dal fatto che il fegato e poi i muscoli in parte immagazzinano lo zucchero sotto forma di glicogeno, in parte si trasforma in grasso attraversando quei vari stadi che Hanriot e Richet ci hanno dimostrati. La trasformazione degli idrati di carbonio in grassi è un fatto omai accertato e per prove dirette ed indirette di molto valore. Le modificazioni che gli idrati di carbonio debbono subire nell' organismo sono più profonde e complicate di quelle dei grassi alimentari, i quali possono passare nel tessuto adiposo attraverso al sangue quasi inalterati, come ben risulta dalle esperienze da me fatte coll'olio di sesamo e col grasso colorito con Sudan III e dagli esperimenti fatti da Lebedeff coll' olio di lino, e da Munk con altri grassi. Sembra che la cellula adiposa si lasci facilmente infiltrare dai grassi dei cibi e non li modifichi molto; è probabile che ogni cellula scelga fra i componenti del grasso (palmitina, stearina, oleina) quelli che a lei sono più affini; e così si spiegherebbe perchè i chimici abbiano trovata più abbondante in certi punti la palmitina rispetto alla stearina ed olina, in altri l' inverso.

Fissato così che il passaggio nel tessuto adiposo dei grassi contenuti nei cibi non avviene solo quando v' è sovrabbondanza di essi nella razione alimentare, ma anche quando vi son contenuti in modica quantità e non solo quando l' organismo è in ingrassamento, ma anche quando è in dimagramento, si può ritenere che l' attività di esso sia continua. Esso non rappresenta solo il luogo di deposito del grasso in eccesso, ma anche il luogo dove va a riporsi il grasso alimentare anche quando l'organismo non è molto ricco di esso.

Nei lavori fin qui comparsi, per quanto è a mia cognizione, tutta la massa di adipe contenuta in un organismo è stata considerata come rappresentante l' eccesso di grasso che non è stato consumato pei bisogni di quello: secondo me invece (e gli esperimenti miei mi assicurano di ciò) il tessuto adiposo è anche il serbatoio dei corpi grassi che fra un pasto e l' altro

dovranno esser ceduti al sangue e da questo ai tessuti, e che non possono esser considerati come grassi di ingrassamento. Infatti quest' ultima condizione si avvera solo negli animali in progressivo aumento di peso, mentre il passaggio del grasso nel tessuto adiposo avviene anche negli animali in dimagramento.

Inoltre dai miei esperimenti (Tavola III), in modo evidente risulta che quel tessuto non è composto di una massa di materiali che presenta continuamente la stessa composizione e che è là immobilizzata ad attendere che giungano nell' organismo condizioni di grande necessità per le quali dovrà esser adoprata: appare invece composto di materiali che variano con assai facilità e prontezza. Si ricordi che dopo aver constatato la presenza dell' olio di sesamo nell' adipe di un animale e dopo aver atteso tre giorni ad ucciderlo, anche cercando di mantenerlo in peso costante, non potei trovar più tal reazione. Si capisce che queste variazioni qualitative e quantitative nel tessuto adiposo avverranno in un modo molto diverso e con prontezza maggiore o minore negli animali grassi ed in quelli magri: nei primi saranno meno rapide ed evidenti che nei secondi. Quando infatti nei miei esperimenti (Tav. III, N. 9,10) ho accumulato molto olio negli animali ed ho cercato con grandi quantità di cibo di farli aumentare assai di peso, ho trovato la reazione dell' olio di sesamo presente anche dopo esser stato ventun giorni senza darne punto.

Se ora pensiamo che il grasso è una delle principali sorgenti del calore animale dobbiamo concludere che una certa quantità di esso deve in modo continuo esser consumata. Infatti mettendo pure gli animali in riposo, come quelli delle mie esperienze, anche dopo breve tempo si trova scomparsa la reazione dell' olio di sesamo dal tessuto adiposo (Vedi Tav. III). Quindi il tessuto adiposo dovrà più presto perdere il suo contenuto quanto più l' organismo lavora e produce calore, tanto più tardi nei casi opposti. Nella polisarcia vi sono tutte le condizioni per le quali l' impiego del grasso è portato al suo minimo e la produzione al massimo grado: però anche in questo caso non si potrà negare che tutta quella massa di adipe non si ricambi

un poco, per quanto ciò avvenga in modo lento ed in piccola quantità.

Il continuo lavoro del tessuto adiposo si può riassumere così: esso nel periodo della digestione riceve per mezzo del sangue i grassi contenuti negli alimenti, nei periodi fra un pasto e l'altro invece cede al sangue il grasso di cui si dovranno servire i vari apparati dell'organismo e per la produzione del calore e del lavoro muscolare. Oltre i grassi alimentari il tessuto adiposo contiene anche quelli che si formano e dagli idrati di carbonio e forse da quelli che provengono dal disfacimento (Voit e Pettenkoffer) della molecola albuminosa: dove avvengano tali trasformazioni non lo sappiamo, e non possiamo avanzare nessuna ipotesi fondata su qualche argomento appena sodisfacente.

La facilità degli scambi di materiali fra il sangue ed il tessuto adiposo e fra questo e quello, è assicurata dalla ricchissima e fitta rete di vasi capillari sanguigni di calibro piuttosto ampio che si trova in ogni lobetto grassoso. Anche i fatti da me dimostrati e riportati nelle Tavole VIII e IX mi sembrano siano altrettanti argomenti in favore della facilità del passaggio di materiali da sangue a tessuto adiposo e viceversa. Infatti il tessuto adiposo non appare composto di elementi vecchi e omai pieni di grasso da gran tempo in essi depositato, e di elementi nuovi che si riempiono di nuovi grassi: appare invece composto di elementi, i quali quasi in modo continuo perdono una piccola quantità della loro provvista di grasso e la riacquistano specialmente nel periodo della digestione. Ciò non esclude che, quando un animale è in floride condizioni o riceve gran quantità di materiali adipogeni nella sua razione alimentare, non si formino in abbondanza delle nuove e giovani cellule. Non aver potuto trovare nei miei esperimenti col Sudan III strati di cellule più coloriti rispetto ad altri meno coloriti anche negli animali grassi ed in progressivo ingrassamento, con grande probabilità mi fa pensare che le cellule adipose perdano e riacquistino una certa quantità di grasso nuovo: quasi direi in ogni cellula adiposa si rinnovano in piccolo gli stessi fatti che si son visti accadere pel tessuto adiposo in massa. Questo viene consumato per i bisogni dell'organismo e poi ricostituito

e coi grassi alimentari e con quelli che si formeranno dagli idrati di carbonio e forse dai corpi albuminosi; così ad ogni cellula viene sottratta una piccola quantità di grasso proporzionata ai bisogni dell'organismo e le viene restituita da quei materiali adipogeni. Tale interpretazione dei fatti trovati col Sudan è appoggiata anche da quelli ottenuti coll'olio di sesamo, nei quali trovai che frazionando moltissimo il tessuto adiposo, in ogni porzioncella riscontrai la reazione eguale: pare quindi che anch'esso si sia distribuito fra le varie cellule in modo presso che uniforme.

Dopo l'insieme dei fatti e delle considerazioni esposte, mi sembra di poter concludere che « il tessuto adiposo è un ele-
» mento intrinseco alla macchina animale, che, sta in relazione
» continua e necessaria colle altre parti dell'organismo. Sotto
» questo punto di vista l'adipe eserciterebbe una funzione sus-
» sidiaria a quella del sangue considerato come luogo di depo-
» sito degli albuminoidi provenienti dai cibi e somministrati
» da esso a poco a poco non interrottamente per alimentare le
» reazioni nutritizie. Il tessuto adiposo sarebbe invece il luogo
» di deposito dei corpi grassi, i quali da esso sarebbero ceduti
» al sangue e da questo ai tessuti. »

Ho riferito le conclusioni precise alle quali il mio compianto Maestro, prof. Studiati, era giunto nel suo lavoro sul tessuto adiposo e sono lieto di potere affermare che coi miei esperimenti si giunge a risultati identici a quelli ai quali egli era giunto con finissimi ed ingegnosi ragionamenti.

Pisa, 1° aprile 1895.

Istituto Anatomico di Firenze, diretto dal Prof. G. Chiarugi.

STUDIO ANATOMICO ED ISTOLOGICO

DI

UN CASO DI IDROMENINGOCELE SACRALE

DEL

DOTT. UMBERTO ROSSI

Aiuto e libero docente di Anatomia umana normale.

Cerassi Assunta di giorni cinque muore nello Spedale degli Innocenti il 23 gennaio 1893 e il suo cadaverino è portato alla stanza anatomica il giorno 26.

Lo sviluppo scheletrico è regolare; il pannicolo adiposo discretamente abbondante e il colorito della pelle sub-itterico. In corrispondenza della regione sacrale, si nota una borsa cutanea lunga centimetri 5 e larga 4. Alla periferia la superficie di essa è liscia e ha un colorito roseo; nella parte centrale invece è rugosa e violetta. Incisa circolarmente, lascia fuoriuscire una discreta quantità di liquido rossastro. Dissecata completamente si vede al disotto lo speco vertebrale aperto e la maggior parte dei fasci nervosi della coda equina che vanno a perdersi nello spessore delle pareti di detta borsa.

Aperto il cranio e il canale vertebrale, noto che i centri nervosi sono in condizioni piuttosto cattive di conservazione; dopo avere rilevato posteriormente nella regione più alta del midollo una porzione che sporge notevolmente sul rimanente dell'asse spinale, e una fessura nella parte più bassa di questo in cui penetra un processo in massima parte cartillagineo impiantato sulla faccia posteriore del corpo della 2ª e 3ª vertebra lombare e che più avanti descriverò, tolgo con la massima cura

encefalo e midollo e così senza procedere ad altri esami che avrebbero, per i necessari maneggiamenti, arrecato guasti inevitabili, li pongo ad indurire nel liquido di Erlicki. Nel tempo stesso pongo a macerare la testa e la colonna vertebrale insieme alle coste, non senza aver prima dato uno sguardo allo scheletro degli arti.

Scheletro.

Cranio. — Ben conformato e normale nei suoi componenti.

Vertebre. — Normali per numero. Il canale vertebrale risulta aperto per un tratto compreso tra la 5ª lombare e la 3ª sacrale corrispondentemente alla borsa cutanea descritta. È ampio e misura in questa regione in larghezza mm. 15. Dalla 3ª sacrale in basso il canale è chiuso da una membrana che è ben visibile fino alla base del coccige. Sulla faccia posteriore del corpo della 2ª e della 3ª lombare e comprendente della prima il margine inf. e della 2ª il margine sup. nell'interno dello speco vertebrale, si impianta un processo lungo cent. 1 e largo mm. 5 quasi intieramente costituito da cartillagine, osseo solo all'apice, diretto obliquamente dall'alto al basso e dall'avanti all'indietro. La coda equina al punto di impianto di questo processo si divideva in due fasci rivestiti dalla dura madre, i quali dopo averlo abbracciato si ricostituivano in un fascio unico.

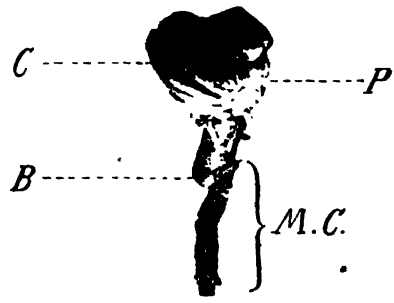
Coste. — A sinistra pure esse sono normali. A destra, la terza a metà circa della sua lunghezza si salda alla sottostante e termina in avanti biforcata.

Asse cerebro-spinale.

Midollo spinale. — Misura in lunghezza cent. 10 1/2. Nessun rigonfiamento nella regione lombare. In corrispondenza del rigonfiamento cervicale misura in senso trasverso mm. 8; nella regione dorsale mm. 4 e mm. 3 nella lombare. Ha l'apparenza di un cono che vada gradatamente assottigliandosi dall'alto al basso. In basso e precisamente in corrispondenza del margine inferiore della 2ª lombare e superiore della 3ª apparisce diviso;

la fessura accoglieva il processo sopra descritto. Osservato in tutta l'estensione della sua faccia anteriore non presenta nulla di notevole. Veduto di fianco o posteriormente, si nota che esso in alto non si continua direttamente col midollo allungato nella maniera consueta, ma diventa sempre più appiattito nel suo diametro antero-posteriore fino ad un punto in cui sembra passare al davanti del bulbo che in questo caso, spostato dalla sua normale posizione, e cioè indietro e in basso, fa sporgenza sulla faccia posteriore dell'asse spinale. Per quanto mi è stato concesso di vedere sul pezzo indurito, regolari mi sono apparsi i nervi originanti da esso.

FIGURA I.

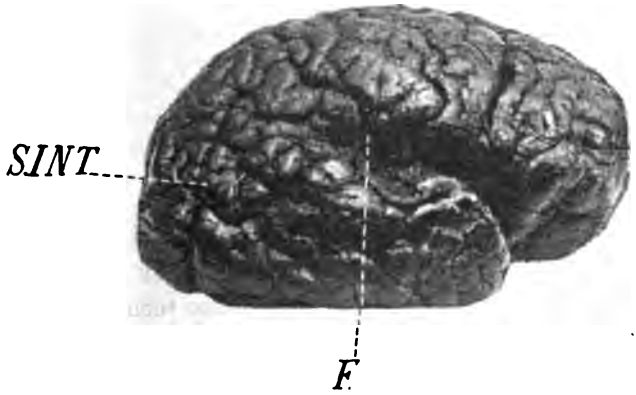


Bulbo (Fig. I B). — È lungo circa 2 cent. Nel suo insieme presenta l'aspetto di un cilindro quasi uniforme nel diametro che si continua in alto col ponte, e in basso termina con una superficie chiusa, convessa, libera, mentre la sua faccia anteriore appare nel segmento inferiore aderente alla posteriore del midollo spinale. Misura un centimetro nel diametro trasverso. Veduto posteriormente presenta sulla linea mediana una fessura profonda nella quale si insinua la pia madre. Solo per la parte che spetta alla faccia posteriore della protuberanza, è ricoperto dal cervelletto; nel rimanente, ed è la più gran parte della sua estensione, è libero da qualunque rapporto di contiguità con gli emisferi cerebellari, e la tectoria si spinge più in basso di quello che non accada nei casi normali. Non si scorge traccia della rilevatezza prodotta dalle olive.

Protuberanza. — Apparisce molto estesa in altezza e misura in questo senso mm. 17 per 12 di larghezza.

Cervelletto (Fig. I c). — Apparisce deformato e asimmetrico; è notevolmente spinto in avanti e in alto per modo che i suoi emisferi abbracciano completamente i lati e la superficie posteriore della protuberanza. L'emisfero sinistro appare più piccolo e situato in un piano inferiore del destro. Nel suo massimo diametro misura mm. 20, mentre il destro mm. 25; grossolana la disposizione delle lamelle, estremamente piccolo il lobulo del pneumogastrico e la radice del V° più in basso situata di quello che si verifichi normalmente. Irregolare il verme inferiore; mancanti le tonsille; bene accennato sull'emisfero destro il grande solco circonferenziale; assai meno nel sinistro.

FIGURA II.



Cervello - Emisfero destro (Fig. II). — Richiama l'attenzione sulla superficie di questo emisfero una fissura lunga 1 cent. e larga mm. 4 situata nel fondo della scissura di Silvio in corrispondenza dell'estremo suo posteriore, la quale immette nel ventricolo laterale destro. Le circonvoluzioni che immediatamente contornano questa apertura, si sollevano in basse pieghe con disposizione alquanto raggiata. Oltre a ciò la scissura interparietale che prende origine dalla post-centrale, dopo un breve

tratto percorso tortuosamente si dirige indietro e in basso parallela al margine della scissura interemisferica e da questa distante poco più di un centimetro, andando a terminare sulla superficie temporo-occipitale dopo un cammino di circa cent. 6.

Emisfero sinistro. — Anche qui la scissura interparietale prende origine dalla post-centrale e precisamente in corrispondenza del suo quarto superiore. Assai profonda si dirige indietro, e percorso tutto il lobo occipitale intersecando le due sue circonvoluzioni più superiori in linea quasi retta, va a terminare al suo estremo rendendosi evidente per un tratto di circa un centimetro anche sulla faccia interna dell'emisfero.

Tutte le altre scissure e circonvoluzioni in ambedue gli emisferi offrono per l'andamento e per la disposizione deviazioni così leggere del tipo comune da poterle considerare come normali.

Per quello che riguarda le cavità, noto una notevole dilatazione dei ventricoli laterali. In quanto agli involucri il fatto più interessante che mi resta da indicare è la mancanza della falce cerebellare.

Allo studio macroscopico dei centri nervosi ho fatto seguire l'esame microscopico di una porzione di essi. Così per poter vedere quali intimi mutamenti erano accaduti in seguito al grave spostamento indietro del bulbo nel punto di passaggio tra questo e midollo spinale, ho sezionato in serie un tratto comprendente la parte superiore della regione cervicale e la metà inferiore del midollo allungato. Previa inclusione in celloidina, vennero i tagli seriati disposti e attaccati sul vetrino e coloriti con ematossilina di Weigert secondo il metodo indicato da Staderini. I risultati di questo esame espongo ora brevemente. Le sezioni più basse incominciano presso a poco a livello del 4° nervo cervicale. Qui la distribuzione delle due sostanze è normale (Fig. III, n. 1). Notasi un certo grado di asimmetria nelle due metà che si accentua sempre più di mano in mano che ci si eleva. A destra non sono ancora mielinizzati il fascio piramidale del cordone anteriore che è più sviluppato del sinistro, il fascio di Gowers, e tutta la porzione compresa tra il corno laterale e il corno posteriore. Incompletamente mieliniz-

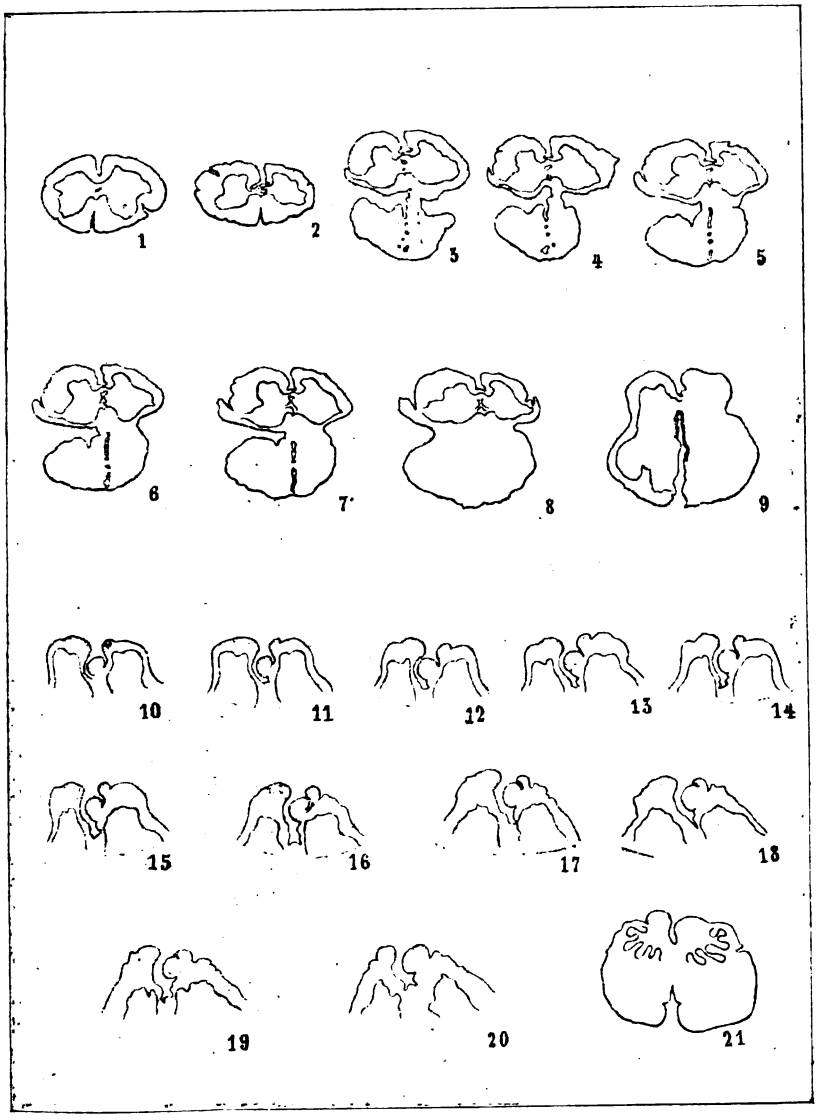
zati i fasci di Goll. A sinistra invece il fascio cerebellare del cordone laterale appare mielinizzato. Il canale centrale è piuttosto ampio. Queste condizioni permangono bene distinte fino nella porzione più alta del rigonfiamento cervicale, nel medesimo tempo che il canale centrale tende a dilatarsi (Figura III, n. 2). Nel principio della regione cervicale che nel caso nostro corrisponde al limite nel quale la parte soprastante dell'asse spinale si è spostata totalmente dirigendosi all'indietro, si notano due fatti interessanti: la comparsa di una cavità situata posteriormente al canale centrale e precisamente nel punto di mezzo tra il confine della commessura posteriore con la sostanza bianca dei cordoni posteriori, all'apice del solco mediano longitudinale posteriore, e una porzione di tessuto nervoso ricoperta dalle meningi che si situa al di dietro della parte posteriore del midollo, in connessione coi cordoni posteriori nella quale appaiono due grossi fasci di fibre nervose divergenti dall' avanti all' indietro. Tra questi due fasci si osserva una sostanza che ha l'apparenza di essere costituita da fibre non ancora mielinizzate e sulla linea mediana più anteriormente un solco alquanto profondo e dietro ad esso fori di varia forma, alcuni dei quali vascolari, disposti in serie e differentemente ampi. A questo punto se si osserva in una sezione trasversa, il corrispondente tratto di midollo ha presso a poco la figura di un 8 in cifra (Fig. III, n. 3-4). In tagli praticati ad un livello più alto, si vede che il canale centrale si dilata sempre più e precisamente in direzione antero-posteriore e tende a congiungersi con l'altra cavità descritta nel confine tra commessura posteriore e cordoni posteriori (Fig. III, n. 5-6). Difatti dopo poche sezioni si vede che le due cavità si sono fuse in una sola (Fig. III, n. 7-8). Nel tempo istesso mentre il solco situato più anteriormente nella porzione aderente ai cordoni posteriori fra i due fasci di fibre nervose divergenti, si chiude in avanti, i fori situati posteriormente hanno tendenza a riunirsi. Difatti in sezioni praticate ad un livello più alto, si nota che essi si sono trasformati in una vera fessura, nella quale compaiono di quando in quando dei tramezzi di sostanza nervosa.

Questo succede anche in quella anteriore. (Fig. III, n. 5-6-7).

Questa disposizione cambia ad un livello più alto nel quale il midollo, oltre ai mutamenti che ha subìti nel suo insieme, appare diviso in due metà da una larga fessura ad eccezione di un breve tratto compreso tra il contorno anteriore del canale centrale e il margine anteriore della commessura anteriore (Fig. III, n. 9). Questa cavità così ampia è rivestita di epitelio nella sua metà anteriore; nel rimanente ne è sprovvista. Con tali apparenze si conserva fino alla comparsa delle prime cellule che compongono il nucleo dell'ipoglosso. Di qui in su essa si allarga gradatamente e si raccorcia; si riveste tutta quanta di epitelio ed assume i caratteri propri del pavimento del 4° ventricolo. Un'altra particolarità degna di nota è il modo di differenziarsi di una delle piramidi anteriori e precisamente della piramide destra. Il solco mediano longitudinale anteriore che nelle diverse altezze si è sempre mostrato piuttosto ampio, a livello delle prime sezioni del bulbo si dilata ancora di più e si approfondisce. Oltre a questo aumento nell'ampiezza del solco mediano anteriore, si nota anche maggiormente accentuata l'asimmetria più sopra descritta tra le due metà del midollo; la metà destra appare più sviluppata della sinistra. Ad un certo livello che è difficile precisare stante il disordine provocato dal grave spostamento del midollo allungato, si vede il cordone anteriore destro nella sua parte più interna diviso in due porzioni da un solco od andamento curvilineo; una posteriore globosa, collocata cioè nella parte più profonda del solco mediano anteriore fa sporgenza nel suo interno; l'altra anteriore più piccola assai e resa appena distinta da una leggera depressione sul contorno anteriore del bulbo. Elevandosi coi tagli si vede che questa leggera depressione si accentua sempre più, rendendo più evidente la porzione anteriore, che il solco mediano longitudinale continua ad approfondirsi, che le due porzioni del cordone anteriore pur conservando presso a poco il primitivo volume tendono per graduale scomparsa del solco che le divideva, a riunirsi, e difatti si arriva ad un punto in cui esse si sono perfettamente saldate l'una con l'altra. Ometto altri minuti particolari su questa anomala differenziazione della piramide anteriore destra, poichè la figura III (dal n. 10 al n. 21) qui annessa,

mostra chiaramente come proceda il fatto da me brevemente indicato. Noto finalmente nel segmento posteriore della metà destra del midollo allungato nel tratto suo più basso, l'esistenza di un focolaio emorragico piuttosto esteso.

FIGURA III.



Riassumendo, i fatti che nello studio di questo caso di spina bifida sacrale hanno più particolarmente richiamata la mia attenzione sono i seguenti: A carico degli involucri cerebrali, la mancanza della piccola falce; rispetto all'asse cerebro-spinale, la porencefalia destra, il prolungamento del solco interparietale in ambedue gli emisferi, lo spostamento completo indietro e in basso di tutto il bulbo, l'esistenza di un'ampia fessura dividente in modo quasi completo in due metà il tratto inferiore del bulbo, tappezzata solo in parte da epitelio e che gradatamente si trasforma nella cavità e nel pavimento del 4° ventricolo; il modo tutto speciale di differenziarsi della piramide anteriore destra e finalmente l'ampiezza ragguardevole del canale centrale, la quale va aumentando nelle porzioni più alte del midollo cervicale. Per quello che riguarda lo scheletro poi, astrazione fatta dalla anomalia costale (fusione della terza costa di destra con la sottostante e sua biforcazione all'estremo sternale), avvi la singolare presenza di un processo quasi totalmente cartilagineo, nel lume del canale vertebrale, impiantato sulla 2ª e 3ª vertebra lombare.

Sulla mancanza della piccola falce, nulla ho da aggiungere alle poche cose dette in proposito nella mia precedente memoria « *Sui rapporti tra cervelletto ed osso occipitale alla nascita.* » Per me questo fatto è l'espressione di un grave perturbamento di natura, probabilmente patologica, verificatosi nel corso dello sviluppo. In questa idea mi confortavano allora i casi descritti avanti di me; a maggior ragione oggi io mi confermo nella mia ipotesi, inquantochè ho trovato associate all'assenza completa della falce cerebellare, numerose ed interessanti altre anomalie che sono evidentemente di natura patologica. Intorno alla parencefalia molto si è scritto. Chi la considera conseguenza di un semplice arresto di sviluppo basandosi su quello che si suppone intorno alla genesi delle scissure e delle circonvoluzioni cerebrali; chi invece la ritiene espressione di un processo morboso distruttivo. Io non intendo qui discutere le idee altrui che cosa utile non mi sembrerebbe di fare, fabbricando ipotesi sopra ipotesi, avuto specialmente riguardo al fatto che nulla di positivo noi sappiamo sul modo di prodursi delle depressioni e delle

rilevatezze del mantello cerebrale. Per cui preferisco ammettere, che nel caso nostro la formazione della fessura che faceva comunicare il ventricolo laterale destro con la superficie cerebrale, debba molto probabilmente ripetere la sua origine da un processo morboso distruttivo intervenuto molto precocemente durante la vita intrauterina nella parete della vescicola emisferica destra. A questo processo si deve essere aggiunto un altro fattore consistente nell'aumento del liquido intraventricolare come ne fa fede la riscontrata dilatazione dei ventricoli. Questo aumento col distendere soverchiamente la parete della vescicola emisferica, ha favorito la soluzione di continuità iniziata dal processo patologico e ha forse anche impedito un possibile rinchiudersi di essa. Che questa fessura si sia originata molto precocemente nel corso dello sviluppo, lo dimostrano le circonvoluzioni che le stanno immediatamente dattorno, le quali hanno assunta una disposizione abbastanza chiaramente raggiata. Riguardo al prolungamento della scissura interparietale in ambedue gli emisferi, nessun soccorso mi viene fornito dall'embriologia e ben poco dall'anatomia comparata. Giacomini descrive tutte le varietà della scissura interparietale per l'andamento, per la profondità, ecc.; ma non fa menzione della possibilità che essa possa estendersi fino all'apice del lobo occipitale. Altrettanto è degli autori che lo hanno preceduto.

Questa disposizione trova solo riscontro, secondo le ricerche di Mingazzini, nei *Lemuri*. In questi primati in cui manca o è appena accennato un rendimento di *Fiss. perpend. externa*, il *S. interparietalis* ha una direzione sagittale e percorre quasi tutto il lobo parieto-occipitale. Non stimo però improbabile che a determinare il prolungamento della scissura interparietale e il suo andamento vario nei due emisferi, possono avere nel nostro caso contribuito pieghe soprannumerarie della dura madre. Infatti sulla superficie interna dell'osso occipitale corrispondentemente all'emisfero sinistro, si vede ancora allo stato secco una robusta piega della dura madre la quale originatasi a cent. 1 1/2 dall'estremo posteriore della gran falce, si dirige in fuori e in alto seguendo lo stesso andamento del solco descritto. Ma non è così per il destro, perchè al momento opportuno e nelle con-

dizioni propizie avendo dimenticato di praticare l'osservazione, allo stato attuale delle ossa non si rileva traccia di ripiegature. Del resto che io non vada errato nella mia supposizione, lo dimostra il fatto che anche il Mingazzini nell'encefalo di un alienato affetto da psicosi senile, ha descritto una fessura anomala dividente tutta la porzione dell'emisfero destro situata al di dietro del ramo posteriore della fessura di Silvio. Sulla superficie corrispondente della dura madre esistendo una lamina robusta, liscia, perfettamente identica alla superficie e allo spessore delle lamine costituenti le altre sue ripiegature, ha concluso che lo svolgersi dell'anomalo processo della dura madre aveva determinato la formazione della scissura anomala. In quanto agli altri fatti notati, cioè allo spostamento indietro e in basso di tutto il bulbo, all'ampiezza notevole del canale centrale, all'esistenza di un'ampia fessura in parte tappezzata da epitelio e dividente il bulbo nel suo inizio in due metà, dal canale centrale fino al contorno posteriore, al modo di differenziarsi della piramide destra, credo che essi stieno in perfetto legame fra di loro e che l'uno sia conseguenza dell'altro. La dilatazione anormale del canale centrale starebbe infatti a rappresentare un effetto della distensione prodotta dall'aumentata quantità del liquido intracavitario; l'ampia fessura significherebbe che questo liquido dopo avere lacerato la parete del canale centrale si sarebbe fatto strada nel tessuto nervoso, e precisamente attraverso la metà posteriore dove forse e per la presenza di quell'esteso focolaio emorragico e dei fori descritti avrebbe trovata la minore resistenza. Il fatto poi che la pressione del liquido intracavitario si è con maggiore intensità esercitata sulla metà posteriore, ci spiega chiaramente il fatto dello spostamento indietro e in basso del midollo allungato.

Per opera di questo spostamento si spiega alla sua volta come i fasci di fibre nervose avendo subìto una deviazione così grande dalla linea retta, si sieno dovuti modificare in modo correlativo risultandone la variata disposizione delle due sostanze che ho più sopra descritto.

In quanto al processo impiantato sulla 2ª e 3ª vertebra lombare nel lume del canale rachidiano e che si insinuava in

uno sdoppiamento dei fasci radicolari della coda equina, trovo in una pregevole pubblicazione del dott. Cuneo intorno a un caso di spina bifida lombare, che Houel descrisse un fatto consimile. Non essendomi stato possibile leggere questo lavoro, non so dire in quale regione della colonna vertebrale era impiatato tale processo. Houel gli assegnò il significato di una esostosi e così faccio io non sapendo quale altro potergliene accordare.

Sono stato indotto a illustrare questo caso interessante non solo per le singolari caratteristiche offerte dalle varie anomalie; ma anche perchè porta un valido contribuito a quanto avanti di me fu da altri dimostrato, che cioè non di rado la spina bifida, sebbene si riveli all'esterno soltanto con la presenza di una borsa cutanea più o meno sviluppata, possa essere accompagnata da profonde alterazioni a carico del sistema nervoso centrale incompatibili spesso con la vita.

BIBLIOGRAFIA

1. Lachi P., Un caso di mancanza del setto lucido consociata a parencefalia. (Rivista clinica, febbraio 1884.)
2. Lachi P., Ancora un caso di parencefalia. (Annali dell'Università di Perugia, anno I, 1885-86.)
3. Tenchini L., Parencefalia grave bilaterale congenita. (Ateneo medico parmense, anno 3°, fascicolo I, 1889.)
4. Mingazzini G., Intorno ai solchi e la circonlocuzione dei primati e del feto umano. (Atti della R. Accademia medica di Roma, anno XV, vol. IV, serie II, 1888.)
5. Mingazzini G., Descrizione di un cervello umano anomalo. (Ricerche fatte nel laboratorio di Anatomia normale della R. Università di Roma ed in altri laboratorii biologici, vol. III, fascicolo II, 1893.)
6. Cuneo A., Spina bifide lombare ecc. (Bollettino della R. Accademia medica di Genova, anno IX, n. 4, luglio-agosto 1894.)
7. Giacomini C., Guida allo studio delle circonvoluzioni cerebrali dell'uomo. Torino, 1884.
8. Honel citato da Cuneo.
9. Rossi U., Sui rapporti tra cervelletto ed osso occipitale alla nascita. (Archivio per l'Antropologia e l'Etnologia, vol. XXIII, fasc. I, 1893.)
10. Staderini R., Di un metodo per attaccare in serie e colorire sezioni in celloidina. (Monitore zoologico italiano, anno 1892, n. 4.)

SULLE BRONCOPOLMONITI DIFTERICHE

STUDIO BATTERIOLOGICO ED ANATOMO-PATOLOGICO

PER IL

DOTTORE BELFANTI S.

Assistente alla Clinica Medica generale di Torino.

Il concetto ancora predominante oggidì sugli agenti che intervengono a provocare la *broncopolmonite nella difterite*, è: che questa sia conseguenza di un' *infezione secondaria* dovuta allo *streptococco piogeno.*

Mosny nella sua monografia sulle bronco-polmoniti, dice: « la broncopolmonite difterica, un tempo attribuita all' azione del bacillo della difterite, deve in realtà essere riferita agli agenti pneumonigeni ordinari, e perciò deve considerarsi come un' *infezione secondaria*, una *complicazione della malattia;* quindi il bacillo *della difterite non coesiste collo streptococco, nei focolai d'epatizzazione, se non quando la pseudomembrana si è estesa alle più piccole ramificazioni bronchiali.*

Massalongo ammette come causa della polmonite lobulare difterica il diplococco lanceolato. Le ricerche fatte in proposito da questo A. si limitano però soltanto a ricerche microscopiche.

Darier nella sua monografia, la più completa sulle broncopolmoniti difteriche, avrebbe riscontrato nelle sezioni di polmone microscopicamente 3 forme di microrganismi: lo *streptococco piogeno*, il *pneumococco* ed il bacillo *difterico* di Loeffler. I casi studiati sarebbero stati undici, nei quali però l' esame fu soltanto microscopico.

Lo stesso A. studiò poi batteriologicamente quattro altri casi ed in questi isolò col mezzo delle culture lo streptococco

piogeno in tutti i quattro, lo stafilococco piogeno aureo in due, ed in tre casi ritrovò pure insieme il bacillo difterico. Darier non avrebbe riscontrato il pneumococco.

Prudden in 17 osservazioni di broncopolmonite difterica vi trovò costantemente lo streptococco piogeno tre volte da solo, 14 invece compagno allo stafilocco piogeno aureo.

Prudden e Nortrup non avrebbero mai isolato il pneumococco.

Netter in sette casi di questa localizzazione difterica avrebbe osservato in modo costante lo streptococco piogeno, o solo od accompagnato ad altri microrganismi. Da solo una volta, quattro volte invece col bacillo di Klebs-Löffler.

Mosny esaminando 5 casi di broncopolmonite difterica, vi trovò sempre lo streptococco piogeno. Per cui egli pensa che la *broncopolmonite lobulare*, la vera broncopolmonite, dipenda sempre dallo *streptococco piogeno*, mentre il tipo *pseudo-lobare* sarebbe dovuto al pneumococco. Vedremo poi come questa distinzione, così assoluta, sia falsa, e non sia neppure ammessa dal Netter, le esperienze del quale non concorderebbero coll'asserzione del Mosny. Egli avrebbe infatti trovato come causa della forma pseudolobare tanto lo streptococco, quanto il bacillo di Friedlaender. Dubreuil ed Auché ammettono che la polmonite lobulare, sia questa pseudolobare od a nuclei disseminati, è indifferentemente provocata dal pneumococco o dallo streptococco.

Il Mya in un recentissimo lavoro avrebbe riscontrato come causa frequente delle broncopolmoniti difteriche il diplococco lanceolato, o solo od in qualche caso accompagnato da altri microrganismi e principalmente dallo streptococco, talora anche dal bacillo difterico.

Dalle esperienze sopraesposte si può dire che la costanza dello streptococco può essere sollevata a regola.

Quasi tutti i precedenti investigatori parlando dello streptococco intendono lo streptococco piogeno.

Barbier in un lavoro sull'associazione microbica della difterite distingue due specie di questi streptococchi: lo streptococco α e quello β; il primo darebbe sull'agar-agar culture più

evidenti che non il secondo, il quale si svilupperebbe con colonie trasparentissime; amendue non intorbidano il brodo di cultura. Secondo Barbier lo streptococco β sarebbe molto virulento per le cavie e si ritroverebbe poi nel sangue e nei liquidi di essudazione degli animali morti.

Secondo lo stesso A. questo streptococco *preparerebbe il terreno per l'infezione difterica e sarebbe un agente importante per le infezioni secondarie.*

In un altro lavoro lo stesso A. descrive un nuovo streptococco ch'egli chiama *diplo-streptococco* molto spesso associato al bacillo difterico e che provocherebbe la morte non alle cavie, come lo streptococco β, ma in quella vece ucciderebbe i conigli.

Bernheim in un recente lavoro sulle infezioni miste nella difterite, distingue esso pure varie specie di streptococchi a seconda della lunghezza delle catene con delle sottovarietà a seconda che intorbidano o no i brodi di cultura.

Ciò che interessa notare in tutti questi studi è che a differenza delle forme streptococciche trovate dal Barbier, virulenti o per il porcellino d'India o per il coniglio, gli altri non avrebbero riscontrato nei varii streptococchi un potere patogeno manifesto.

Comunque, sia tanto che vogliamo ritenere lo streptococco piogeno, come tale è creduto da Mosny, Netter, ecc., sia che consideriamo le due varietà del Barbier, o le molte del Bernheim come i compagni più funesti del bacillo di Loeffler, resterebbe stabilito che il fattore principale della bronco-polmonite difterica è lo streptococco.

La patogenesi di questa lesione polmonare secondo Netter sarebbe dovuta ad una infezione d'origine bucco-faringea, gli agenti patogeni della quale esistono per ordinario nella bocca, lungo tempo prima della penetrazione nel polmone. L'arrivo di questi microrganismi nei bronchioli è susseguito dall'apparire dei disturbi della broncopolmonite. La difterite secondo Netter, è una malattia che aumenterebbe in un modo molto manifesto la *virulenza e la forza di espansione dei microbi della cavità buccofaringea.*

Dopo il morbillo la difterite è certo una delle malattie infettive del fanciullo, che si complica il più sovente alla broncopolmonite.

Su cinquanta casi circa da me sezionati nel passato anno, in quattro soli non rinvenni focolai di broncopolmonite.

Mi parve interessante studiare, nonostante che i precedenti investigatori sieno concordi nell' ammettere una massima importanza alle forme secondarie, se il bacillo difterico non abbia esso stesso una preponderanza nel procreare le lesioni polmonari.

Il Kutscher infatti, mentre la parte sperimentale di questo lavoro era compiuta, pubblicò dieci casi di focolai broncopneumonici in difterici, nei quali riscontrò il bacillo specifico, sia col mezzo delle culture, sia coll' esame delle sezioni.

Il Mya stesso pur ammettendo che la forma secondaria è dovuta al diplococco, dà però una importanza massima al tossico difterico che darebbe al diplococco modo di esplicare meglio la sua virulenza.

Il fatto che non si credeva poco fa alla diffusione del bacillo difterico nell' organismo, mentre lavori più recenti dimostrano come questo microbio non resti sempre localizzato, m' indusse a ristudiare questa lesione ed a portare il mio contributo intorno alle cause che determinano le lesioni polmonari nei difterici. [1]

Un' altra osservazione m' induceva a vedere quale importanza avesse il bacillo difterico nei fenomeni di cui parliamo; perchè sebbene il più spesso sia presente nelle broncopolmoniti difteriche lo streptococco, tanto da essere creduto causa di esse, tuttavia noi non lo vediamo assumere per così dire questa proprietà pneumonigena in molte malattie dove pure più che nella difterite ha un' importanza preponderante. Basti ricordare la scarlattina, la risipola, la febbre puerperale, nelle quali noi osserviamo assai minore quantità di broncopneumonici che non nel morbillo e nella malattia che ci occupa.

---

[1] Vedi a questo proposito i lavori di Frosch, di Federico Federici, di Kutscher, di Schottelius. Infuori dei punti d' infezione, l' organo interno dove si trova più frequente il bacillo difterico è la milza.

Dico questo non per voler negare importanza allo streptococco, ma perchè anche clinicamente noi osserviamo che oltre alla speciale virulenza di un microrganismo, oltre essere esso circolante nel sangue, ha bisogno di qualche cosa d'altro per localizzarsi, e questo qualche cosa nella difterite è l'azione tossica del *virus difterico* che altera la circolazione polmonare, rendendone il parenchima più facile ad essere attaccato dai microrganismi che stanno ordinariamente nella bocca, e che per la via tracheo-bronchiale alterata, hanno facile il tragitto fino agli ultimi bronchi e dentro gli alveoli.

Il Mya ed il Giarrè infatti dalle loro esperienze traggono la conclusione che: « l'infezione difterica favorisce la diffusione » del pneumococco nell'organismo della cavia così da produrre » in essa un grado rilevante di setticoemia e delle localizzazioni » nelle sierose, fatti che per solito mancano nella cavia infettata » per via ipodermica col solo pneumococco. »

Ciò dimostra all'evidenza come il diplococco lanceolato per l'ordinario innocuo per la cavia, ma che ha proprietà setticemiche speciali, non appena anche in questi animali per la tossina difterica sono diminuite le speciali resistenze, esplica la sua azione setticemica.

Abbandoniamo per un momento queste considerazioni sulle quali torneremo, e vediamo prima di tutto con quale costanza il bacillo difterico si trovi negli alveoli polmonari.

Il metodo di ricerca usato da me, fu la seminagione del succo polmonare dei focolai epatizzati sul siero di sangue o meglio sull'agar-agar con siero di sangue, sull'agar-agar semplice, e nel brodo ordinario.

Ho voluto fare contemporaneamente culture su tutti questi mezzi e per vedere meglio i microrganismi compagni al bacillo di Loeffler, ma più perchè non mi sfuggisse il bacillo della difterite.

Dando la tabella delle autopsie fatte, mi limito a ciò che è strettamente necessario al nostro lavoro. Molti altri casi studiati sia batteriologicamente che istologicamente non compaiono in queste tabelle, ma posso dire che sempre si ripeterono gli stessi risultati sia riguardo il reperto batteriologico che anatomico.

La forma pseudolobare o confluente, tanto da assomigliare ad una epatizzazione pneumococcica non è molto rara; infatti io la ritrovai in 6 su 26 casi, ed in lobi differenti.

Dei 26 casi dei quali do il reperto è notevole che 14 erano tracheotomizzati; e noi sappiamo quale influenza nociva abbia la tracheotomia nei fatti polmonari difterici, benchè la broncopolmonite non sia necessaria conseguenza, ed esista anche precedentemente al fatto operatorio.

Incidentalmente faccio notare, d'aver osservato qualche volta la mediastinite in seguito alla tracheotomia, ed una volta la mediastinite si complicò a pericardite e nell'essudato del pericardio e del mediastino trovossi abbondante il bacillo della difterite.

Osservazione I. — 27 ottobre 1893. — Bambina. Croup difterico.

Abbondanti pseudomembrane in trachea fino alla biforcazione dei bronchi. Lobo medio epatizzato completamente. Negli altri lobi leggero edema con ecchimosi sottopleuriche.

Reperto batteriologico. — Abbondantissimo bacillo difterico nel tessuto epatizzato. Nessun altro microrganismo.

Osservazione II. — 8 novembre 1893. — Bambino. Croup difterico tracheotomizzato.

Abbondanti membrane in trachea. Pleurite tubercolare destra recentissima. Peribronchite caseosa. Bronchite con piccoli focolai d'epatizzazione.

Reperto batteriologico. — Bacillo della difterite e stafilococco piogeno aureo.

Osservazione III. — 9 novembre 1893. — Ragazzo tracheotomizzato per croup difterico.

Pseudomembrane estese in laringe e trachea. Polmonite totale lobo superiore destro. Versamento sierofibrinoso nelle pleure. Bronchi occlusi da pseudomembrane.

Reperto batteriologico. — Bacillo di Klebs-Loeffler puro.

Osservazione IV. — 10 novembre 1893. — Croup difterico in tracheotomia in ragazzo.

Scarse pseudomembrane in laringe, spappolabili. Piccoli focolai di broncopolmonite sparsi nei due lobi inferiori, margine posteriore.

Reperto batteriologico. — Bacillo della difterite, diplobacillo di Friedlaender.

Osservazione V. — 25 novembre 1893. — Difterite faringea in ragazzo.

Broncopolmonite confluente nei varî lobi. Laringite con scarse pseudomembrane spappolabili sulle pliche ariepiglottiche.

Reperto batteriologico. — Bacillo difterico nelle membrane laringee. Nel polmone invece diplococco lanceolato e stafilococco aureo.

Osservazione VI. — 29 novembre 1893. — Difterite della bocca e del naso in bambina.

Edema sottocutaneo del collo, pseudomembrane in laringe abbondanti, che non si estendono ai bronchi. Focolai piccolissimi di broncopolmonite nei lobi inferiori.

Reperto batteriologico. — Scarsi bacilli della difterite. Abbondantissimi diplococchi.

Osservazione VII. — 5 dicembre 1893. — Difterite del naso e laringite difterica in ragazza tracheotomizzata.

Abbondantissime pseudomembrane in laringe, pericardite, mediastinite, focolai di broncopolmonite confluenti, con bronchi occlusi fino alle estreme terminazioni da membrane difteriche.

Reperto batteriologico. — Bacillo difterico abbondante con scarsi streptococchi.

Osservazione VIII. — 8 dicembre 1893. — Ragazzo tracheotomizzato per laringite difterica e croup.

Difterite faringea e laringea con abbondanti pseudomembrane. Pleurite tubercolare recente, peribronchite caseosa, focolai d'epatizzazione piccoli e sparsi nei lobi inferiori.

Reperto batteriologico. — Bacillo difterico, stafilococco piogeno aureo.

Osservazione IX. — 12 dicembre 1893. — Bambina con croup difterico. Tracheotomia.

Membrane in laringe, piccolissimi focolai broncopolmonari nei margini liberi dei lobi inferiori.

Reperto batteriologico. — Bacillo difterico scarso, stafilococco piogeno.

Osservazione X. — 14 dicembre 1893. — Croup difterico in bambina con tracheotomia.

Di questo caso non avendo potuto fare l'autopsia dovetti accontentarmi di aspirare dal polmone con una siringa sterilizzata, estraendo 1/4 di cent. cubo di siero sanguigno.

Reperto del liquido. — Diplococco lanceolato.

Osservazione XI. — 16 dicembre 1893. — Ragazza operata per croup difterico.

Edema toracico. — Bronchite diffusa, nessuna traccia di broncopolmonite.

Reperto batteriologico del pus bronchiale. — Bacillo difterico abbondantissimo. Stafilococco piogeno aureo.

Osservazione XII. — 12 dicembre 1893. — Croup difterico operato in bambina.

Broncopolmonite a piccoli focolai sui margini liberi dei lobi inferiori.

Reperto batteriologico. — Colonie di bacillo difterico numerosissime, scarse invece di streptococco.

Osservazione XIII. — 20 dicembre 1893. — Tonsillite e faringite difterica in bambino.

Scarsissime pseudomembrane in laringe. Broncopolmonite pseudolobare del lobo medio, con piccoli focolai nei lobi inferiori.

Reperto batteriologico. — Solo lo steptococco piogeno.

Osservazione XIV. — 24 dicembre 1893. — Ragazzo con difterite della faringe e della laringe.

Broncopolmonite con grossi focolai specialmente a sinistra, quasi lobare inferiormente. Piccoli focolai a destra.

Reperto batteriologico. — Streptococco abbondantissimo, bacillo difterico scarso.

Osservazione XV. — 27 dicembre 1893. — Croup difterico operato.

Broncopolmonite estesa tanto a destra che a sinistra nei lobi inferiori, pleurite essudativa da entrambi i lati, emorragie sottopleuriche abbondanti.

Reperto batteriologico. — Stafilococco piogeno aureo tanto nel succo polmonare che nell'essudato pleurico.

Osservazione XVI. — Ragazzo morto con scarsissime localizzazioni nella bocca ed in laringe dove però esiste il bacillo difterico.

Broncopolmonite da entrambi i lati, localizzate ai lobi inferiori margine posteriore. Bronchite diffusa.

Reperto batteriologico. — Abbondantissimi streptococchi, scarse colonie invece di bacillo difterico.

Osservazione XVII. — 30 dicembre 1893. — Angina difterica.

Bronchite, grossi focolai sparsi di broncopolmonite a destra. Da questo lato vi è pleurite con versamento.

Reperto batteriologico. — Bacillo difterico abbondante. Streptococco e stafilococco aureo.

Osservazione XVIII, — 2 gennaio 1895. — Difterite delle tonsille e della faringe.

Bronchite, broncopolmonite estesa a sinistra nel lobo inferiore, pleurite diaframmatica da questo lato.

Reperto batteriologico. — Bacillo difterico scarso, streptococco.

Osservazione XIX. — 22 gennaio 1894. — Difterite faringea, angina difterica.

Bronchite molto estesa con focolai di broncopolmonite diffusi a tutti i lobi in alcuni punti confluenti.

Reperto batteriologico. — Streptococco abbondante e stafilococco.

Osservazione XX. Tracheotomia per croup difterico.

Mediastinite, pericardite. Broncopolmonite lobare nel lobo inferiore sinistro.

Reperto batteriologico. — Bacillo di Loeffler abbondante, streptococco piogeno.

Osservazione XXI. — 23 marzo 1893. — Difterite del naso, bocca, laringe, scarse pseudomembrane.

Polmonite pseudolobare di tutto il lobo inferiore sinistro il quale è completamente epatizzato, qualche focolaio nel lobo inferiore destro.

Reperto batteriologico. Raro bacillo difterico, in predominio lo stafilococco piogeno aureo.

Osservazione XXII. — 31 marzo 1893. — Ragazzo morto per faringite e tonsillite difterica.

Bronchite diffusa. Piccoli focolai di broncopolmonite sparsi nei lobi inferiori.

Reperto batteriologico. — Bacillo difterico scarso, scarsissime colonie di streptococco, predominio dello stafilococco aureo.

Osservazione XXIII. — Ragazza morta per difterite laringea e faringea, tracheotomizzata.

Bronchite, broncopolmonite a piccolissimi focolai. Predominio di bacillo difterico e colonie di streptococco.

Osservazione XXIV. — 6 aprile 1894. — Pseudomembrane difteriche in faringe e laringe facilmente spappolabili.

Bronchite diffusa, broncopolmonite confluente alle due basi.

Reperto batteriologico. Bacillo difterico.

Osservazione XXV. — 5 maggio 1894. — Angina difterica, croup con tracheotomia.

Le pseudomembrane non si estendono oltre la trachea. Bronchite diffusa, focolai d'epatizzazione confluenti specialmente nel lobo inferiore sinistro.

Reperto batteriologico. — Bacillo difterico abbondante, stafilococco aureo, streptococco pure abbondante.

Osservazione XXVI. — 6 maggio 1894. — Ragazza tracheotomizzata per croup difterico.

Membrane abbondanti in laringe che però non si diffondono.

Bronchite, e broncopolmonite a grossi focolai nel lobo medio, e nei due lobi inferiori con abbondanti emorragie sottopleuriche

Reperto batteriologico. — Bacillo difterico abbondantissimo.

Dalle sopraesposte osservazioni risultano quattro casi di broncopolmonite difterica pura, cioè senza altre associazioni microbiche nei focolai di epatizzazione, e questo nei casi I, III, XXV, XXVI, e senza che le pseudomembrane si estendessero alle ultime terminazioni bronchiali. Il I ed il III caso sono di epatizzazione lobare completa.

Per ordine di frequenza poi nei 26 casi da me esaminati accuratamente, troviamo 21 volte il bacillo difterico il quale è spesso in predominio sugli altri microrganismi; segue poi lo streptococco trovato 10 volte, lo stafilococco piogeno aureo pure 10 volte; 3 il diplococco lanceolato, una volta il diplobacillo di Friedlaender.

Il caso XI dovrebbe essere omesso; poichè il reperto batterico si fonda soltanto su ciò che si potè ottenere aspirando con una siringa un po' di succo polmonare; così pure il caso XII dovrebbe tralasciarsi non trattandosi se non di una bronchite diffusa.

Bacillo di Loeffler	4	volte	solo
» »	17	»	accompagnato
Streptococco	19	»	»
»	1	»	solo
Stafilococco aureo	9	»	accompagnato
»	1	»	solo
Diplococco lanceolato	3	»	
Diplobacillo di Friedlander	1	»	

A differenza di quanto ammette Mosny nella sua divisione delle broncopolmoniti, noi qui abbiamo delle vere forme pseudolobari di bacillo difterico, osservazione I e III, da streptococco XIV, da stafilococco XXII e miste, streptococco e bacillo difterico, osservazione XXI; non è quindi proprietà esclusiva del pneumococco di produrre l'infiammazione lobare, ma in date circostanze questa può essere assunta dai vari microrganismi; cosa del resto già osservata da altri.

Lo stafilococco piogeno trovato così frequentemente in questi casi nella stessa proporzione dello streptococco era in genere scarsamente fluidificante la gelatina, ed anche il potere piogenico negli animali molto debole. La frequenza di questo microrganismo, nei casi da me studiati, è certamente superiore alle proporzioni date da altri autori, ma è certo che nelle forme difteriche è difficile non riscontrarlo.

Come già dissi più sopra io non tentai l'identificazione dello streptococco riscontrato, non mi imbattei però mai in

quelle forme lunghissime di streptococco, che mi occorse già vedere in casi di scarlattina e morbillo, ma il modo di crescere nell'agar-agar sotto forma di minutissime goccioline, il non essere i brodi intorbidati ma trasparenti con un fiocco biancastro sul fondo, le catene non lunghissime, mi fanno ritenere trattarsi del solito streptococco piogeno. Non sono mai riuscito a mantenere in vita questi streptococchi oltre il 3° trapianto.

La virulenza di questo microrganismo è per così dire nulla, io non ho mai potuto trovare una cultura che uccidesse cavia o coniglio come quello del Barbier.

Questa poca proprietà patogena dei due microrganismi che più frequentemente accompagnano il bacillo difterico, devono far dubitare un poco del loro valore nella produzione costante delle lesioni polmonari. Ed io propendo più a credere che non tanto lo streptococco o lo stafilococco preparino il terreno alla difterite, quanto invece questa lo prepari a quelli. Le esperienze citate dal Mya convalidano molto chiaramente questa opinione.

Del resto noi sappiamo anche come in fatto di virulenza, il risultato che dà l'animale non sempre sia attendibile, tanto più poi riguardo allo streptococco ed allo stafilococco; poichè noi vediamo come questi virulentissimi nell'uomo (scarlattina, risipola, piemia), portati negli animali, dimostrano scarso vigore patogeno, se non si usano speciali metodi.

Quello che è singolare in tutte le mie ricerche è la grandissima scarsità del diplococco lanceolato nei focolai broncopneumonici, 3 volte sole su 26.

Abbiamo già al principio notato come anche Prudden e Nortrup, Netter, Mosny nelle broncopolmoniti difteriche non abbiano potuto riscontrare il diplococco lanceolato. Una spiegazione di questo fatto la troviamo nella relativa scarsità del pneumococco nella bocca dei bambini in rapporto a quanto si osserva nell'adulto.

Neumann infatti avrebbe trovato che nella saliva dei bambini il pneumococco è più raro che non nell'adulto. Netter poi dice: *chez l'enfant la predominance du pneumococque n'est pas aussi marquè que chez l'adulte; que, si l'on tient compte des associations microbiennes, le streptocoque se trouve placé au premier rang.*

Le diverse forme di localizzazione polmonare sia a piccoli focolai multipli, sia a focolai più grossi ma non confluenti, sia infine le forme pseudolobari sono indipendenti dalla qualità del microbio; *però il bacillo difterico da solo indipendentemente dalle infezioni secondarie può provocare una broncopolmonite anche pseudolobare.*

A lato alle ricerche batteriologiche per mezzo delle culture, ho esaminati anche i tessuti dai quali avevo isolato il microrganismo di Loeffler, onde vedere di riscontrarlo anche microscopicamente nelle sezioni, e così l'un metodo servisse di controllo all' altro.

Prima di tutto ho dovuto però stabilire se il bacillo di Klebs-Loeffler fosse colorabile col metodo di Gram, metodo assai più conveniente di quello di Loeffler per studiarlo nei tessuti.

Su molti trattati si legge che questo microrganismo non resiste alla decolorazione del liquido jodo-jodurato; in questi ultimi tempi però si vide com'esso si colora benissimo col processo ordinario del Gram o meglio ancora col metodo del Gram Weigert, col quale si posson ottenere eccellenti doppie-colorazioni.

Il Kutscher nel suo lavoro *Der nachweis der Diphtericbacillen in den Lungen*, ecc., consiglia per la colorazione di questo bacillo nei tessuti, il metodo di Gram modificato: all'acqua d'anilina satura e filtrata si aggiunga egual volume d' una soluzione al 5 % di acido fenico e d'alcool assoluto e quindi violetto di genziana in sostanza ed in eccesso. In un vetro d'orologio con acqua si lascia cadere tanto del miscuglio colorante finchè compaia alla superficie una pellicola; bastano a quest' uopo 15-20 goccie. Le sezioni dei tessuti da colorare, rimangono in questo liquido 15-20 minuti, indi vengono lavate in acqua, e quindi per poco tempo in acqua satura di anilina; da questa si passano nella soluzione jodo-jodurata per essere dipoi disidratati nel modo solito.

Non conoscendo questo metodo, se non quando il lavoro era compiuto, io trovai molto utile attenermi al metodo di Gram-Weigert, usando però come bagno colorante una soluzione in acqua satura a caldo di violetto di genziana, lasciandovi le sezioni pochi istanti.

Nei tessuti il microrganismo della difterite mantiene la forma e figura solita descritta nei trattati; la più caratteristica è il bastoncino allungato un po' ricurvo, tondeggiante agli estremi, foggiato qualche volta a clava, spesso molto lungo, altre volte invece corto.

Colorandolo col metodo Gram-Weigert è facile nei tessuti confonderlo con piccole catene di streptococchi, se non lo si esamina con attenzione e con fortissimo ingrandimento; perchè del bacillo restano intensamente colorati soltanto i granuli polari, mentre la restante sostanza bacillare è di colorito più pallido e non può essere scorta se non con forti ingrandimenti. Se due, tre bacilli sono allineati possono dare completa la illusione di catenule di streptococchi.

Altre volte e specialmente se i bacilli sono molto giovani come avviene nelle culture (prime 12 ore) essi assumono il colore su tutta la superficie. In questo periodo sono molto corti e spesso riuniti a due. Altre volte poi, ed in questo caso è assai più difficile riconoscerli, possono rassomigliare ad un ammasso come di pulviscolo, in cui pare non siano rimasti visibili se non i granuli polari, mentre del restante bacillo nulla è più visibile. Iniettando i bacilli difterici nell'albero respiratorio del cane, facilmente si trovano queste forme che sono morte; infatti in questi casi è impossibile coltivarli dal succo polmonare. Anche nei fagociti è facile vedere queste forme granulari.

Dentro alla cellula fagocitica (globuli bianchi polinucleati) i bacilli difterici si vedono dopo le prime 5-6 ore dall'innesto abbondantissimi e colla loro struttura regolare, ma in esami ulteriori dentro le cellule sono visibili quasi soltanto i granuli polari. [1]

Conoscendo perfettamente il modo di comportarsi del bacillo difterico nelle preparazioni, parrebbe facile, doverlo riscontrare nei tessuti, tanto più in quelli dai quali si è ricavato col

[1] Inoculando nell'orecchio ad una cavia il bacillo di Löffler ed esaminando 5-6 ore dopo l'essudazione sierosa abbondante che vi si forma, vedonsi numerosissimi fagociti, ripieni di bacilli, tanto da esservene 50 e più per cellula; questo è il periodo migliore per osservare la fagocitosi nel punto d'inoculazione.

mezzo delle culture; tuttavia la cosa non è così facile; spesso bisogna fare molti preparàti per poterlo vedere con sicurezza, a meno che non si presenti in modo caratteristico ed a gruppi, come nell'alveolo polmonare di cui la fig. 3. In alcuni casi è assolutamente impossibile vederlo sebbene colle culture siasi riuscito ottenere le colonie sue speciali.

Spesso non si trova una relazione tra il reperto batteriologico e quello istologico per ciò che riguarda i microrganismi. Così mentre talora le culture danno grandi quantità di bacillo difterico con scarsi streptococchi, l'esame istologico del preparato segna l'opposto e ciò perchè vario è il punto in cui coll'ansa si raccolse il materiale. Un criterio approssimativo sulla quantità dell'uno e dell'altro microrganismo dedotto dal numero delle colonie riprodottesi, è un criterio il più delle volte errato. Il fatto di cui vado dicendo fu osservato anche dal Kutscher, che negli stessi casi avrebbe isolato in alcuni punti colonie abbondanti di bacilli della difterite, mentre in altri prevalevano gli streptococchi.

Benchè il Kutscher dica di aver veduti i bacilli difterici il più spesso racchiusi dentro le cellule, a me non fu dato assicurarmi di questo se non rade volte; il più spesso si trovavano liberi.

Quello però che resta assodato è che con ricerche attente nel maggior numero dei casi di difterite con broncopolmonite, nei focolai polmonari si trova il bacillo di Klebs-Loeffler o solo od associato ad altri microrganismi.

Istologicamente la broncopolmonite difterica non ha un carattere tipico costante che permetta differenziarla dalle polmoniti lobulari complicanti le altre malattie infettive (Darier). Qui come in tutte le altre forme consimili abbiamo una forte infiltrazione di cellule migranti intorno ai bronchi, i setti alveolari molto turgidi ed ingrossati per richiamo di cellule embrionali: in alcuni punti e specialmente nelle zone sottopleuriche si hanno alveoli ripieni di globuli rossi e capillari turgidissimi, che corrispondono alle emorragie sottopleuriche così frequenti nelle broncopolmoniti difteriche.

I fatti degenerativi delle cellule sono però molto scarsi in

rapporto ai gravi processi che si svolgono, i nuclei apparentemente sani sono bene colorabili, e rare sono le cellule necrosate, questo forse in rapporto colla rapida morte che avviene in questi casi e che non dà tempo ad ulteriori degenerazioni.

Di tutte le osservazioni da me istologicamente studiate, mi limito trascriverne solo alcune, appunto perchè già troppo note le alterazioni che qui avvengono, e che furono attentamente e bene descritte dal Darier, nella sua monografia già più volte citata.

Osservazione I. — 27 ottobre 1893. — Difterite pseudolobare da bacillo difterico.

I bronchi presentano un'essudazione intensa fibrinosa nella cui rete sono imprigionati numerosi leucociti; le loro pareti sono infiltrate da cellule embrionali che dissociano le fibre muscolari, in alcuni bronchioli l'epitelio è completamente staccato.

Gli alveoli presentano le note caratteristiche della splenizzazione: congestione, cellule epiteliali staccate cadute nella cavità, leucociti che la riempiono.

Molti alveoli sono ripieni di fibrina a grossissime maglie, altri invece di fibrina granulare amorfa. Le cellule in generale presentano ancora i loro nuclei ben colorabili.

Bacilli abbondantissimi.

Osservazione XV. — 27 dicembre 1893. — Bronchi fortemente infiltrati da cellule embrionali.

Pareti alveolari pure dilatate ed infiltrate di cellule giovani; molti alveoli sono ripieni di un reticolo fibrinoso abbondante, il maggior numero degli alveoli però specialmente nelle località sottopleuriche, oltre la fibrina contengono globuli rossi con scarsi leucociti.

Pleura ispessita con vasi ripieni di globuli rossi.

In tutto questo processo prevale l'essudazione fibrinosa con emorragia. Sparsi qua e là grossissimi ammassi di *diplococchi* e di streptococchi a piccole catene di 5-6 articoli. Sulla pleura i cocchi sono riuniti a gruppi molto numerosi.

In questo caso l'esame batterioscopico aveva dimostrato il solo stafilococco piogeno aureo tanto nel succo polmonare che nell' essudato pleurico.

Osservazione XVIII. 30 dicembre 1893. — Bronchi ripieni di essudazione fibrinosa granulare con leucociti; l'epitelio non è più visibile, il tessuto muscolare sottostante e tutta la parete bronchiale è scompaginata dall'abbondante proliferazione delle cellule giovani.

Gli alveoli intorno al nodo bronchiale sono rimpiccioliti dalla enorme

dilatazione dei capillari che si vedono turgidi di sangue, l'epitelio è caduto nell'alveolo, dove vi sono molti leucociti. I nuclei sono ben conservati.

L'essudazione fibrinosa in molti alveoli è abbondantissima.

Cocchi e bacilli difterici sparsi qua e là dentro gli alveoli.

Osservazione XXV. — 4 aprile 1894. — Infiltrazione fortissima dei bronchi, l'epitelio cilindrico è scomparso, nel tessuto sottoepiteliale abbondantissimi bacilli difterici, che trovansi poi in numero straordinario dentro gli alveoli, le cui pareti sono fortemente infiltrate; la cavità alveolare è occupata da cellule giovani e da elementi epiteliali caduti. Negli alveoli intorno ai bronchi vi è abbondante reticolo fibrinoso.

Nulla quindi di veramente caratteristico in queste alterazioni, se ne togli l'abbondante deposito fibrinoso negli alveoli e le emorragie abbondanti che si riscontrano specialmente nei distretti sottopleurici.

Le emorragie polmonari sono molto frequenti nelle broncopolmoniti difteriche ed in genere non mancano mai nelle forme gravi o tossiche. Questi focolai emorragici furono diversamente interpretati; o come infarti d'origine embolica, o come fatti asfittici, o come congestioni.

Un'altra lesione predominante e banale nella broncopolmonite difterica è l'abbondante deposito di fibrina negli alveoli, a parte anche le difteriti discendenti nelle quali le pseudomembrane si approfondano fino alle ultime diramazioni bronchiali.

Moltissimi alveoli nelle forme difteriche sono ripieni di una fittissima rete di fibrina, con pochi elementi migranti e coi setti interalveolari, per così dire, normali (vedi fig. 1) o meglio con pochissime alterazioni. In questi alveoli ripieni di fibrina, mancano affatto o scarseggiano i microorganismi, i quali sono invece numerosi negli alveoli dove la fibrina è scarsa ma sono gravi i fatti desquammativi e catarrali.

A parte la forma diplococcica che sappiamo essere il prototipo della fibrinosi, la fibrina è assai più abbondante nei casi di infezione difterica che non nelle altre forme, sebbene anche qui il potere fibrinogenico del bacillo varii da caso a caso.

È strano però il fatto che mentre questo microorganismo produce imponente fibrinosi nelle tonsille, nella bocca, nel naso, nella gola ed in tutto l'apparato polmonare non ne svolga con-

temporaneamente nella milza, nel fegato, nei reni, mentre invece sappiamo che il pneumococco (varietà fibrinogena del Foà) oltre che nei polmoni, ne provoca nella milza, nei reni, ecc.

Nelle broncopolmoniti difteriche dove esiste anche il solo streptococco la fibrina può essere abbondante, scarsissima invece è nelle forme dovute allo stafilococco piogeno; la trovai pure discreta in un caso di broncopolmonite da *bacillo del colon* ed in due casi da broncopolmonite da tifo.

Il modo di precipitazione della fibrina negli alveoli delle broncopolmoniti difteriche varia assai da caso a caso. Nelle forme gravi sia dell'uomo che sperimentali (cane, cavia) gli alveoli sono ripieni di fibrina molto abbondante finissimamente reticolata, che riempie l'alveolo e che manda o da un lato solo o tutt'al più da due angoli uno o due filamenti che vanno ad aggrovigliarsi colla matassa fibrinosa dell'alveolo vicino. Allora nulla si comprende del modo di precipitazione di questa sostanza. Altre volte invece dove l'infiltrazione è più recente si vedono dei filamenti più o meno grossi fusiformi, perfettamente simili ai cristalli di precipitazione della fibrina descritti da Eberth e Schimmelbusch.

Osservando però bene numerosi preparati e specialmente poi alcuni nei quali i processi erano recentissimi, anzi appena iniziati, fui colpito da un'altra forma singolare e molto elegante diremo di cristallizzazione della fibrina.

In questi punti si osservano coi filamenti già descritti dei corpicciuoli rotondi più o meno grossi, ma che in generale non sono più di una metà di un globulo rosso, isolati, alcune volte aggruppantisi a 3-4 fino a 12 e che certo non sono sezioni trasversali di filamenti di fibrina, sia per la loro grossezza, sia perchè non si trovano se non in certe località. Questa *fibrina*, perchè ne ha la identica reazione è, per *modo di dire*, cristallizzata a grossi grani (fig. 5).

Accanto a questi globetti, se ne vedono altri che non sono più tondi, ma hanno cacciato alla loro periferia dei piccoli fili, alcuni a modo di pungiglioni che li fanno rassomigliare come a ricci di castagna (fig. 4), altri invece hanno un nucleo centrale piccolissimo mentre i filamenti periferici si sono andati

allungando enormemente, aggrovigliandosi con altri di globuli vicini, e formando così *un reticolo di fibrina*. Queste forme sono elegantissime a vedere e ricordano assai da vicino le cellule della neuroglia, meglio ancora le *piastrine del sangue* quali sono disegnate nei libri. Esse o sono entro gli alveoli od anche dentro i capillari interalveolari, in alcuni punti come dissi sono numerosissime e se ne possono vedere sino 20-30 vicine; ed ho notato che sono mancanti nei luoghi dove l'essudazione fibrinosa è scarsa.[1]

Sperimentalmente sugli animali noi possiamo, col mezzo del bacillo difterico, riprodurre i fatti polmonari colle lesioni che abbiamo descritte nell'uomo.

Noi sappiamo che avvelenando una cavia sia col bacillo della difterite, sia col tossico, noi troviamo all'autopsia come caratteristica di questa malattia, l'emorragia delle capsule sopra-renali ed un *edema polmonare* imponente; il polmone duplica per così dire di volume, questo reperto manca solo in casi di morte acutissima per intossicazione difterica. In alcuni casi vi è soltanto edema, il tessuto polmonare non cala al fondo messo nell'acqua; se la morte tarda a venire 3-4 giorni, allora possiamo trovare anche dei focolai di epatizzazione, il polmone di un colorito scuro, consistente e che cala rapidamente a fondo nell'acqua.

---

[1] Colpito dalla rassomiglianza dei sopradetti corpuscoli colle piastrine del Bizozzero, era interessante vedere se alle volte queste che secondo il Bizozzero sarebbero l'elemento genetico della fibrina, non fossero a causa della loro fuoruscita negli alveoli l'elemento principale della fibrinosi. Questo dubbio mi era maggiormente accresciuto dall'avere esaminato qualche sezione di polmone in epatizzazione rossa, dove nei punti in cui la fibrinosi non è completa, si osservano pure abbondanti tali corpuscoli. Contro questo modo di vedere stava però una ragione fortissima che decise anche l'Eberth ed il Schimmelbusch a negare l'identità fra le piastrine di Bizozzero e la fibrina: cioè la disuguale reazione chimica; le piastrine non si colorano come la fibrina.

Studiando però quest'anno col Dott. Pizzini le piastrine sotto questo riguardo, posso dire, ed il lavoro speriamo pubblicarlo fra breve, che anche le piastrine del Bizozzero si colorano collo stesso modo della fibrina, che anzi col metodo di Weigert previi trattamenti speciali si ottengono splendidi esemplari, come non si ottengono cogli ordinarii metodi di colorazione delle piastrine. I corpuscoli trovati negli alveoli polmonari (vedi fig. 4 e 5) sarebbero, almeno fin ora, per me identici alle piastrine del Bizozzero, che quindi potrebbero assumere una grande importanza nel fenomeno dell'epatizzazione.

Facendo attentamente culture da questi focolai di polmonite, non fu mai possibile ricavare il bacillo difterico *nè alcun altro microorganismo.* Abbiamo quindi qui una vera epatizzazione polmonare tossica indipendentemente da microorganismi.

All'esame istologico infatti la parte lesa si presenta coi capillari tortuosi enormemente dilatati, cogli alveoli ripieni di globuli rossi in alcune zone, in altre con forte essudazione fibrinosa. I grossi bronchi ed i bronchioli non prendono parte a questi fatti infiammatorii. L'agente infiammatorio non viene in questi casi dall'esterno, ma dall'interno per la corrente sanguigna. Anche iniettando i microorganismi per la trachea nella cavia, io non ottenni mai una reazione della mucosa bronchiale, le lesioni si trovano veramente nel tessuto polmonare.

Nella cavia quindi sia che il veleno si introduca per la via sottocutanea che per la tracheale, l'animale reagisce presentando disturbi circolatorii ed infiammatorii del tessuto polmonare.

Nel cane inoculato sottocutaneamente le cose procedono in modo diverso, ma anche per il cane le alterazioni prodotte dal bacillo difterico sono tipiche. Qui però le alterazioni polmonari sono nulle; il veleno difterico nel cane non ha presa sul polmone, ma invece esplica la sua azione morbosa sul fegato e sui reni. Se però noi ad un'iniezione di veleno sottocutanea facciamo seguire anche un'iniezione in trachea sia di veleno difterico che di bacilli, ma specialmente di questi, provochiamo anche qui fenomeni di epatizzazione fibrinosa con emorragie sparse, con fatti infiammatorii lungo tutto l'albero bronchiale.

Esaminando i tessuti dal lato istologico vi ritroviamo, infiltrazione peribronchiale, epitelio alveolare in via di desquamazione, alveoli ripieni in alcuni punti di cellule embrionali, in altri invece gli alveoli sono ripieni di globuli sanguigni, o di granulazioni sanguigne e qualche volta persino di cristalli d'emoglobina, tale è il potere tossico della difterite sui globuli rossi del sangue. Il reticolo fibrinoso poi negli alveoli, nei bronchioli terminali è addirittura imponente. (Vedi fig. 2).

Dalle esperienze sopradette risulta quindi chiaro, come *il bacillo difterico e specialmente il suo veleno producano nel polmone, quando vi viene a contatto, lesioni infiammatorie gravi caratteriz-*

zate da richiamo di leucociti, da essudazione fibrinosa, da emorragie interalveolari e sottopleuriche.

Mentre però nel porcellino d'India i fatti polmonari possono essere in parte prodotti dal solo veleno difterico introdotto per via sottocutanea, nell'uomo invece come nel cane, forse si devono propagare di necessità per le vie tracheo-bronchiali.

Nulla di più facile quindi, che date queste condizioni del polmone, si faccia una infezione discendente dei microorganismi che ritrovansi nella bocca, siano questi lo streptococco, o lo stafilococco piogeno, ecc., i quali senza possedere grande virulenza vi trovano ottimo terreno di sviluppo, aggiungendo alle alterazioni prodotte dal virus difterico, quelle anche che provengono dalla loro attività speciale accresciuta appunto come dimostrano le esperienze del Mya dal detto veleno.[1]

Volendo ora in poche parole riassumere i risultati delle ricerche fatte, si può conchiudere che:

Le broncopolmoniti difteriche possono essere provocate dal solo bacillo di Klebs-Loeffler, o da esso colla concomitanza di altri microorganismi.

I microorganismi che si associano più frequentemente al bacillo difterico sono in prima linea lo streptococco piogeno ed il diplococco lanceolato.

Le lesioni anatomiche delle broncopolmoniti difteriche, sono principalmente le fibrinose e le emorragiche, le quali possono essere date dal solo veleno difterico.

Negli animali si possono provocare identici reperti sia col bacillo difterico, sia col tossico difterico.

---

[1] Come corollario delle esperienze citate, ne verrebbe che la sieroterapia nella difterite deve usarsi e direi con maggiore energia nelle infezioni miste, per togliere appunto questo substrato giovevole ai diversi microrganismi associati; ed i casi di cattiva prova del siero più che attribuirli all'associazione batterica, almeno nel maggior numero di essi, si deve alle già avvenute lesioni per avvelenamento. Se si osservano infatti le tabelle dei difterici con forme miste curati colla sieroterapia di Heubner, di Bagingski, si vede come quelli trattati col siero nei primi giorni di malattia (1-2-3) non hanno complicazioni polmonari, le quali forme compaiono frequenti nei bambini curati tardivamente.

BIBLIOGRAFIA

MOSNY, Étude sur la bronche pneumonie. Paris, 1891.
PRUDDEN e NOCTRUP, Referat. Baumgarten Jahrb., 1892.
BERNHEIM, Ueber die Mischinfections bei Dipt. (Zeit. f. Hyg., Bd. XVIII.)
DARIER, De la bronchopneumonie dans la diphterie. (Thèse, Paris, 1885.)
KÜTSCHER, Der Nachweis der Diphteriebacillen in den Langen. (Zeit. f. Hyg., Bd. XVIII.)
BARBIER, Associations microbienne dans la Diphtérie. (Arch. de Méd. Exp., 1891.)
MYA e GIARRÈ, Lesioni batteriche nell'infezione difterica. (Atti del Congresso intern.).
MYA, Sulla patogenesi della broncopolmonite difterica. (Il Policlinico, 15 maggio 1895.)

SPIEGAZIONE DELLE TAVOLE

Figura 1. — Fibrina dentro gli alveoli polmonari in un difterico.

» 2. — Infundibolo ed alveoli con fibrina; polmonite sperimentale del cane.

» 3. — Bacilli della difterite (apocr. Zeiss oculare 8 compensazione).

» 4. — Corpuscoli di precipitazione della fibrina in varii stadii (apocr. Zeiss ocul. 4).

» 5. — Alveoli e capillari interalveolari coi corpuscoli di fibrina (ingr. $^1/_{12}$ Koritska ocul. 4).

DOMENICO CESARE BARTOLINI, *Responsabile.*

Fig. 1

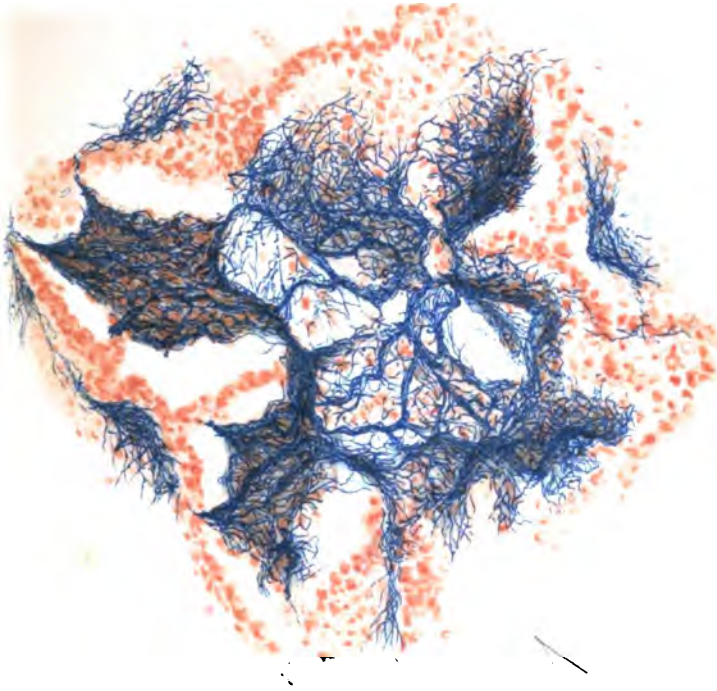


Fig. 2

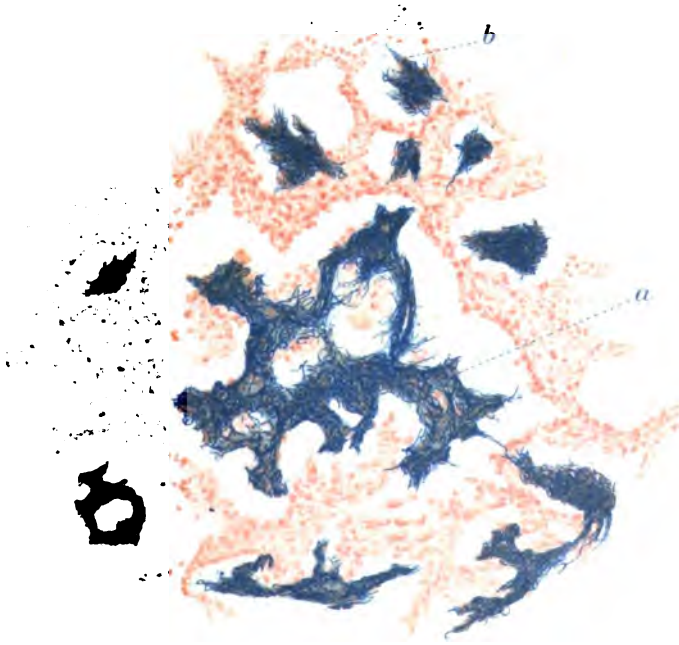


Fig. 3

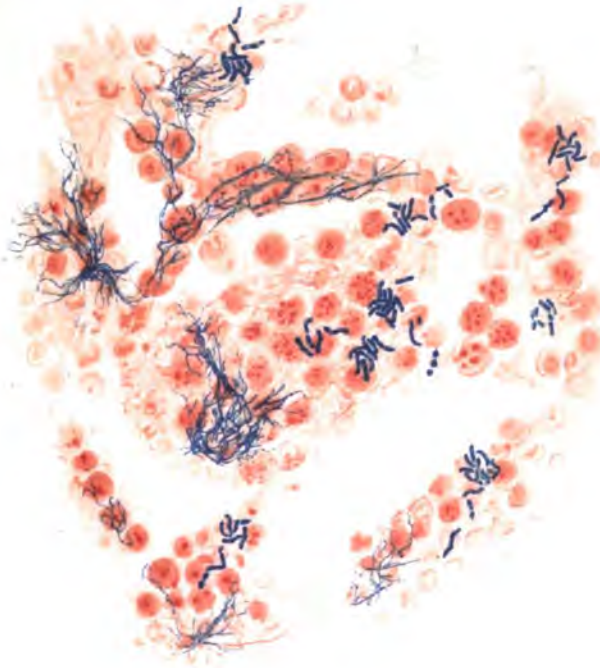


Fig. 4

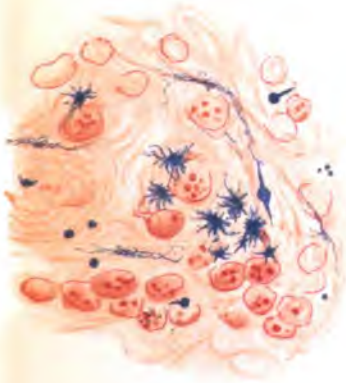
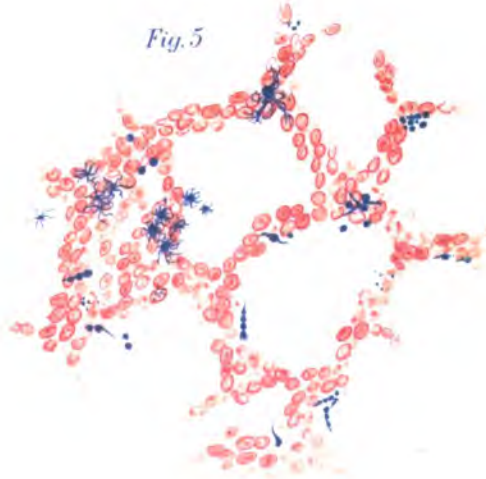


Fig. 5



Lit. Salussolia - Torino

Dal Laboratorio di Fisiologia di Firenze, diretto dal Prof. Giulio Fano.

CONTRIBUTO ALLO STUDIO

DEGLI ALBUMINOIDI DEL SIERO SANGUIGNO

DEL

DOTT. ALFREDO DI FRASSINETO.

I.

Introduzione.

Quando si considerino da un punto di vista generale i fenomeni chimici che si svolgono in seno ai tessuti degli organismi viventi, noi possiamo dividerli in due grandi categorie: i fatti *catabolici* o disintegrativi, di natura esotermica, dai quali vengono messe in libertà le diverse forme di energia, che costituiscono il sottostrato dinamico delle funzioni, ed i fatti *anabolici* o ricostitutivi, di natura endotermica, per i quali i nostri tessuti ristabiliscono le forze consumate durante il lavoro. Si comprende come sia necessario questo avvicendarsi di fatti antagonistici, perchè si mantenga l'equilibrio istologico e cinetico di un organismo vivente.

È dal sangue che i nostri tessuti ricavano i materiali necessari ai loro processi anabolici, è nel sangue che essi versano le scorie, i prodotti dei fatti catabolici. Sicchè per quanto negli organismi elevati vi siano molti meccanismi che tendono a mantenere costante la composizione del sangue, ciò nondimeno è probabile che questo rifletta, con la sua composizione chimica, le condizioni speciali dell'organismo preso in esame.

Ho voluto perciò fare delle analisi chimiche del siero sanguigno allo scopo di rintracciarne le eventuali diversità, limitandomi per ora allo studio degli albuminoidi, come quelli che rappresentano la parte più importante fra i materiali disciolti nel liquido sanguigno.

La *globulina* forma con la *serina* il totale degli albuminoidi contenuti nel siero sanguigno. Nè l'una nè l'altra di esse rappresentano però delle unità semplici, sia dal lato chimico, sia dal lato fisiologico. La globulina fu creduta dallo Schmidt un prodotto di decomposizione dei corpuscoli bianchi, ma ora si ammette che solo una piccola parte di essa abbia tale origine. A questa si deve aggiungere la globulina secondaria di Hammarsten, che si produce per decomposizione del fibrinogeno nel processo della coagulazione. Ma la maggior parte delle globuline non sono l'effetto di simili alterazioni e vanno considerate come sostanze già esistenti nel plasma circolante.

Anche la serina presenta delle varietà chimiche e fisiologiche. Per mezzo infatti della coagulazione frazionata con il calore, noi possiamo separarla in tre corpi albuminoidi, i quali coagulano rispettivamente alla temperatura di 73°, 77°, e 84°. Sicchè si distinsero per le serine le varietà α, β, γ; e a questo proposito osserviamo come nel plasma degli animali superiori si trovino tutte e tre queste varietà, eccetto che nel bue, cavallo e pecora, nei quali si hanno solo le varietà β e γ, mentre nei vertebrati inferiori si trova solo la varietà α.

Per quanto riguarda le attribuzioni fisiologiche dei due gruppi degli albuminoidi del siero sanguigno, si ammette generalmente che le serine rappresentino l'albuminoide anabolico del plasma. Sembrerebbe infatti dalle esperienze di Ott [1] che quella parte di sostanze proteiche, la quale non attraversa le pareti intestinali come peptone, entri nel sangue come serine. Ed è stato dimostrato poi durante il digiuno, quando l'organismo vive a spese dei propri tessuti e del sangue, essere la se-

[1] Ott, *Ueber die Bildung von Serum-albumin im Magen und über die Fähigkeit der Milch das Froschherz leistungsfähig zu halten.* (Arch. f. Physiol., 1883, S. 1.)

rina quella che diminuisce più rapidamente [1] e quella che torna ad aumentare quando l'alimentazione sia ripresa. Il salasso pure conduce allo stesso concetto, imperocchè vediamo come esso, mentre rallenta i processi di assimilazione, provochi una diminuzione delle serine. [2]

Le globuline invece, secondo il concetto comune, sarebbero il risultato della disorganizzazione degli elementi morfologici dei tessuti. Rappresenterebbero l'albuminoide di ritorno da questi al sangue: costituirebbero insomma l'elemento catabolico del plasma. E ciò sarebbe reso probabile da che esse aumentano in modo relativo nel digiuno, in modo assoluto nelle malattie gravi e nel salasso. Sicchè, riassumendo le cognizioni anteriori sopra questo argomento, è lecito supporre, lo ripeto, che le serine rappresentino nel sangue il materiale necessario ai processi anabolici, mentre le globuline sarebbero il risultato proteico dei processi disintegrativi dell'organismo.

È a questo concetto che ho informato le mie ricerche sugli albuminoidi del siero, adoperando come metodo analitico quello di Hammarsten, che è ancora il migliore.

Il sangue veniva estratto direttamente dalla carotide, seguendo tutte le prescrizioni tecniche perchè non venisse a contatto con elementi estranei, quando si trattava di animali di mole sufficiente, nei quali questa operazione era possibile. Per gli animali piccoli invece si metteva a nudo il cuore, e si raccoglieva il sangue, che usciva da un'apertura praticata nel miocardio. Era dal sangue così raccolto che si doveva ricavare il siero necessario alle mie indagini. Questo veniva ottenuto limpidissimo mediante una centrifuga di Runne, mossa dal motore a gas del laboratorio, e che ruota colla rapidità di 3000 giri al minuto primo. Del siero si adoperavano generalmente 10 cc., divisi in due prove di confronto di 5 cc. ciascuna. Si precipita-

[1] Tiegel, *Notizen über Schlangenblut.* (Pflüger's Archiv, Bd. 23, 1880.) — Salvioli, *Die gerinnbaren Eiweissstoffe im Blutserum und in der Lymphe des Hundes.* (Arch. f. Physiol., 1881, S. 269.)

[2] Favilli, *Gli albuminoidi del sangue nell'anemia.* (Arch. per le Scienze mediche, vol. XIII, pag. 415.)

vano le globuline con l'aggiunta di un volume quintuplo di una soluzione satura di solfato di magnesia e di cristalli ridotti in polvere dello stesso solfato per mantenere satura la soluzione dopo l'aggiunta del siero. Passate 24 ore, si filtravano le due soluzioni attraverso a due filtri essiccati e per i quali, con ripetute pesate, si erano ottenuti dei pesi costanti. Si lavavano i filtri con la soluzione di $Mg\,So^4$, finchè non si riscontrassero nel filtrato, con il saggio dell'ebollizione e neutralizzazione con l'acido acetico, tracce di albuminoidi. Dopochè si ponevano i filtri per circa 24 ore nella stufa a 110° per rendere insolubili le globuline e si lavavano con acqua distillata bollente, fino a completa eliminazione dai filtri di ogni più piccola traccia di solfato di magnesia, della quale ci si rendeva certi con la prova del cloruro di bario. Con l'alcool bollente si toglievano i grassi e, dopo un ultimo lavaggio con l'etere, venivano rimessi i filtri nella stufa a 110°, perchè si essiccassero completamente.

Le serine contenute nella soluzione di solfato di magnesia, passata attraverso ai filtri, si coagulavano con l'ebollizione, neutralizzando all'occorrenza la soluzione con acido acetico. Si raccoglievano quindi sopra due filtri accuratamente pesati che, lavati successivamente con acqua bollente, con alcool e con etere venivano messi ad essiccare nella stufa.

Resi certi, con pesate successive, del completo essiccamento dei filtri, si sottraeva dall'ultimo valore ottenuto per essi quello del filtro vuoto e la differenza rappresentava la quantità di globuline o di serine, a seconda dei casi, contenute in 5 cc. di siero. La cifra ottenuta, moltiplicata per 20, indicava naturalmente la quantità percentuale.

Per determinare le sostanze solide contenute nel siero si poneva una certa quantità di questo in un crogiuolo di porcellana, accuratamente asciugato e pesato, e si lasciava evaporare in un bagno d'aria a 110°, fino a che, ripetendo delle pesate ad intervalli abbastanza lunghi, non si trovasse un peso costante. La differenza tra questo e quello del crogiuolo vuoto rappresentava le sostanze solide contenute nel siero preso in esame e, per mezzo di una semplice proporzione, si ricavava il valore percentuale del residuo secco.

Per quante ricerche abbia fatte non mi è riuscito di rintracciare alcun lavoro, che tratti del quoziente albuminoideo del siero sanguigno in riguardo al sesso, all'età, alla posizione dell'animale nella scala zoologica, ecc. Però alcuni osservatori cercarono altre eventuali differenze del liquido sanguigno e benchè esse siano diverse da quelle che andrò esponendo, ciò non ostante mi son fatto un dovere di ricordarle, perchè non si avesse a temere che io le ignorassi.

Secondo le ricerche del Prévost e del Dumas,[1] del Berthold,[2] dell'Hering,[3] del Nasse,[4] del Simon[5] e del Poggiale[6] si troverebbe una maggior copia di sostanze solide nel sangue degli uccelli che in quello degli altri vertebrati, e agli uccelli seguirebbero immediatamente i mammiferi sotto tale rispetto. Mentre negli uccelli la quantità d'acqua contenuta in 1000 parti di liquido sanguigno varia da 750 a 800, negli altri ordini supera sempre quest'ultima cifra.

Negli animali ibernanti, il Saissy[7] ha trovato che il sangue contiene più acqua di quello dei mammiferi a loro più vicini nella scala zoologica.

La percentuale dell'acqua contenuta nel liquido sanguigno varia pure a seconda del sesso. Lecanu,[8] Denis,[9] Becquerel e Rodier[10] e Schmidt[11] hanno sempre trovato questa percentuale maggiore nella donna che nell'uomo.

---

[1] *Ann. de phys. et de chim.*, 1re série, T. XXIII, 1823.

[2] Berthold, *Beiträge zur Anatomie, Zootomie und Physiologie;* Göttingen, 1831.

[3] Hering, *Physiologie mit steter Berücksichtigung der Pathologie für Thierärzte;* Stuttgard, 1832.

[4] *Wagner's Handwörterbuch der Physiologie*, T. I, 1842.

[5] Simon, *Animal Chemistry.*

[6] Poggiale, *Recherches chimiqves sur le sang.* (Compt. rend. de l'Acad. des sciences, T. XXV.)

[7] Saissy, *Recherches expérimentelles sur la physique des animaux mammifères hibernants.*

[8] Lecanu, *Nouvelles recherches sur le sang.* (Extr. du Journal de pharm., T. X, 1831.)

[9] Denis, *Recherches expérimentelles sur le sang.*

[10] Becquerel et Rodier, *Recherches sur la composition du sang dans l'état de santé et dans l'état de maladie.*

[11] Schmidt, *Charakteristik der epidemischen Cholera;* Leipzig, 1850.

Ecco le cifre ottenute da questi autori:

		Uomo	Donna
Lecanu		791	821
Denis	massimo	790	820
	minimo	733	750
	medio	758	785
Becquerel e Rodier		779	791
Schmidt		908	917

Conseguentemente il valore del residuo secco dovrà esser maggiore nell'uomo che nella donna, e difatti abbiamo per il primo la cifra di 9,70 (Arronet)[1] e per il secondo la cifra di 9,44 (Schneider).[2]

Holz[3] ha determinato i residui secchi nel bove e nella vacca, nel cane e nella cagna, riscontrando valori maggiori per il maschio che per la femmina, e Andral, Gavarret e Delafond[4] hanno ottenuto una percentuale d'acqua maggiore nel liquido sanguigno della femmina negli animali da loro osservati.

Dalle ricerche fatte intorno alla diversa composizione quantitativa del sangue a seconda dell'età, si è giunti alla conclusione che si hanno pure nello svolgersi della vita delle variazioni nella percentuale dell'acqua.

Polli[5] ha stabilito che la densità del sangue è minore nel bambino che nell'adulto, e Popp[6] ha riscontrato che la proporzione delle sostanze solide è maggiore negli adulti che negli adolescenti e va diminuendo nella vecchiaia. Denis[7] e Poggiale[8] hanno analizzato sotto tale riguardo il sangue di cani,

---

[1] Arronet, *Quantitative Analyse des Menschenblutes, etc.* (Inaug.-Diss., Dorpat, 1887.)

[2] Schneider, *Die Zusammensetzung des Blutes der Frauen verglichen mit derjenigen der Männer, etc.* (Inaug.-Diss., Dorpat, 1891.)

[3] Holz, *Ueber die Unterschiede in der Zusammensetzung des Blutes männlicher und weiblicher Katzen, Hunde und Rinder.* (Inaug.-Diss., Dorpat, 1891.)

[4] Andral, Gavarret et Delafond, *Recherches sur la composition du sang de quelques animaux domestiques.* (Ann. de Chim., 1842, 3e série, T. V.)

[5] Polli, *Ricerche ed esperimenti sulla cotenna del sangue*, 1848.

[6] Popp, *Untersuchungen über die Beschaffenheit des menschlichen Blutes in verschiedenen Krankheiten;* Leipzig, 1845.

[7] Denis, *Op. cit.*

[8] Poggiale, *Op. cit.*

piccioni, galline e gatti, e sono giunti alle stesse conclusioni come si vede dalla seguente tabella:

Cane adulto	(Poggiale).....	Acqua	798
Cagnolino di 1 ora	»	»	768
Cagnolino di 24 ore	»	»	771
Cagnolino di 48 ore	»	»	775
Gatto adulto	»	»	812
Gattino di 3 ore	»	»	864
Gattino di 24 ore	»	»	862
Coniglio adulto	»	»	831
Coniglio di 3 ore	»	»	842
Coniglio di 24 ore	»	»	839
Piccione adulto	»	»	795
Piccione di 3 ore	»	»	822
Piccione di 24 ore	»	»	816
Gallina di 1 anno	(Denis)	»	770
Gallina di 3 mesi	»	»	800

Riguardo poi alle differenze tra il sangue fetale e quello materno, Poggiale ha trovato che quello fetale, ottenuto dall'estremità inferiore del cordone ombelicale, contiene una maggior quantità d'acqua del placentale, ricavato dall'estremità superiore del cordone stesso.

II.

Differenze sessuali.

È noto come nella serie zoologica i maschi presentino, rispetto alle femmine, una maggiore attività, che si rivela più o meno spiccatamente e sotto diversi aspetti. Per accennare soltanto alle differenze principali notiamo che nel maschio sono riunite le attitudini variabili e funzionali, nella femmina quelle nutritive, sicchè questa risulta un essere preponderatamente anabolico, e quello un organismo soprattutto catabolico.

Tale contrasto tra la natura del maschio e della femmina non si rivela forse molto chiaramente negli animali superiori, nei quali, quantunque la differenza sessuale non sia accompagnata da abitudini essenzialmente diverse, è caratterizzata però

il più delle volte, sia pure da sfumature di queste, come nel genere umano in cui all'attività esuberante dell'uomo fa riscontro la perseveranza e la pazienza della donna. Negli invertebrati invece abbiamo diversità notevoli nelle abitudini dell'uno e dell'altro sesso. Il parassitismo che si riscontra nelle femmine di molti crostacei, la maggior forza muscolare e acutezza di sensi posseduta dai maschi negli insetti, e tanti altri esempi, che sarebbe qui troppo lungo di enumerare, dimostrano all'evidenza tale fatto.

Contemporaneamente ad una attività maggiore, il maschio si distingue dalla femmina per dimensioni minori, come si vede fino dagli elementi sessuali, quando allo spermatozoo, elemento piccolo ed agile, si contrapponga l'ovulo, elemento più grande e passivo. Tale differenza nelle dimensioni seguita a mantenersi come carattere sessuale secondario nello sviluppo degli esseri. Vi sono delle eccezioni e non poche tra gli animali superiori, specialmente nei mammiferi e negli uccelli; ma fino agli anfibi noi possiamo ammettere che nei più dei casi si riscontri tale carattere. Basta ricordarsi della piccolezza dei maschi rispetto alle femmine in molti insetti, crostacei e ragni. Questa diversità di costituzione si spiega con il fatto che nel maschio, individuo essenzialmente catabolico, l'energia consumata nelle varie manifestazioni della sua attività gli impedisce di raggiungere nell'accrescimento del corpo la femmina anabolica, che la vita spesse volte sedentaria fa aumentare di volume.

La temperatura più elevata dei maschi, indizio di una maggiore vitalità, e l'abbondanza dei pigmenti in molte specie sono altre prove dell'energia maggiore, con la quale si manifestano i fenomeni chimici di disintegrazione nell'organismo maschile. Per quanto poco sia conosciuta l'origine dei pigmenti, pur tuttavia li possiamo considerare coi più come dei prodotti di disaggregazione, risultato di un intenso metabolismo. Alla stessa causa vanno riferite le escrescenze cutanee dei pesci maschi e forse, senza azzardarsi troppo, la produzione abbondante dei peli e delle piume, che può venire considerata come un processo adoperato dall'animale per liberarsi di prodotti, che non gli sono più necessari.

Un'altra prova dell'influenza dell'anabolismo e del catabolismo sulla sessualità ci è data dalle ricerche originali del Born,[1] del Yung,[2] del Siebold, del Rolph[3] del Girou e del Düsing.[4] Questi osservatori hanno studiato l'influenza della nutrizione sulla determinazione del sesso e sono giunti a conclusioni molto importanti.

Il Yung per esempio ha trovato, esperimentando sui girini che traversano nella loro vita un periodo di indifferenza sessuale, come una nutrizione più ricca faccia sensibilmente aumentare il numero delle femmine in rapporto a quello dei maschi. Da una media di 56 femmine sopra 100 girini gli riuscì di portarle a 92; e questo risultato è tale davvero da recare somma maraviglia a quanti ritengono la sessualità innata nell'organismo.

E non solo negli animali inferiori (api, afidi, farfalle); ma anche nei superiori si manifesta questa influenza della nutrizione. Basterà citare il caso osservato dal Girou che il numero di agnelli femmine, prodotti da un branco di pecore divise in due gruppi nutriti differentemente, fu maggiore in quello che aveva ricevuto un nutrimento più sostanzioso.

Questi fatti, strani in sulle prime, trovano una facile spiegazione quando si rifletta come un nutrimento abbondante favorisca nell'individuo i processi ricostruttivi o anabolici e per logica conseguenza ne derivi la produzione di femmine. Al contrario una nutrizione insufficiente è causa di un disperdimento, di un consumo delle energie individuali, e in conseguenza di questo eccessivo catabolismo avremo per risultato un organismo maschile.

Per quanto si è detto fin qui, mi sarà concesso di ammettere che fosse prevedibile di riscontrare negli albuminoidi del

---

[1] Born, *Experimentelle Untersuchungen über die Entstehung der Geschlechts unterschiede.* (Breslauer ärztlichen Zeitschrift, 1881.)

[2] Yung, *Contributions à l'Histoire de l'influence des milieux physiques sur les êtres vivants.* (Arch. Zool. expér., 1888; Arch. Sc. Phys. Nat., 1885.)

[3] Rolph, *Biologische Probleme;* Leipzig, 1884.

[4] Düsing, *Die Regulierung des Geschlechtsverhältnisses bei der Vermehrung der Menschen, Thiere und Pflanzen;* Jena, 1884. — *Die experimentelle Prüfung des Theorie von der Regulirung des Geschlechtsverhältnisses.* (Jen. Zeitschr. f. Naturwiss., XIV Supp., 1888.)

siero una preponderanza di globuline nel maschio e di serine nella femmina.

Ecco i risultati delle esperienze eseguite in proposito, notando che i numeri esprimono in grammi dei valori percentuali.

Tabella I.

Differenze sessuali.

	MASCHI					FEMMINE					Differenza fra femmina e maschio	
	Globuline	Serine	TOTALE albuminoidi	Quoziente albuminoideo	Residuo secco	Globuline	Serine	TOTALE albuminoidi	Quoziente albuminoideo	Residuo secco	Globuline	Serine
Pesci. *Tinca vulgaris*	0.766	1.434	2.200	1.8	4.5	0.695	2.306	4.506	3.3	4.9	—0.071	+0.872
Batraci. *Bufo vulgaris*	1.291	1.083	2.374	0.8	4.1	0.900	1.260	2.160	1.4	—	—0.391	+0.177
Serpenti. *Tropidonotus natrix*	4.114	1.182	5.296	0.2	—	2.610	2.575	5.185	0.9	—	—1.504	+1.393
Cheloni. *Emis europaea*	2.322	0.518	2.840	0.2	4.6	1.873	0.578	2.451	0.3	4.3	—0.449	+0.060
Uccelli. *Gallus gallorum*	1.949	2.476	4.225	1.2	—	1.601	2.256	3.857	1.4	6.8	—0.348	+0.220
Mammiferi. *Canis pecuarius*	1.896	3.415	5.311	1.8	7.9	2.126	3.930	6.056	1.8	7.4	—0.347	+0.161

Basta uno sguardo gettato sopra questa Tabella per osservare come, costantemente, in tutte le specie osservate, siano maggiori le globuline e minori le serine nel maschio in confronto della femmina, fatto espresso dal maggior valore del quoziente albuminoideo della femmina. Le uniche eccezioni a questo fatto, tanto notevole e così espressivo, ci vengon date dalle analisi eseguite sopra cagnolini nei primi giorni della loro vita. Ma ci sembra che questa eccezione venga proprio in questo caso a confermare la regola, inquantochè essa si presenta in quel periodo della vita nel quale, benchè vi siano delle differenze sessuali di ordine morfologico, queste non hanno ancora acquistato tale un carattere funzionale da potere agire sulla compagine metabolica dell'organismo.

Comunque sia ecco i numeri ottenuti:

Tabella II.

Differenze sessuali nei primi giorni della vita extrauterina.

	MASCHIO						FEMMINA					
	Globuline	Serine	TOTALE albuminoidi	Quoziente albuminoideo	Residuo secco	Albuoidi — Residuo secco	Globuline	Serine	TOTALE albuminoidi	Quoziente albuminoideo	Residuo secco	Albuminoidi — Residuo secco
Cane, 2 giorni	1.451	3.310	4.761	2.2	6.1	0.7	1.305	3.106	4,411	2.3	6.7	0.6
Cane, 19 giorni	1.050	3.556	4.606	3.3	6.6	0.6	1.218	3.172	4.390	2.6	6.6	0.6

In quanto riguarda i residui secchi non ho riscontrato alcuna differenza degna di nota fra i due sessi negli animali sottoposti alle mie indagini.

III.

Differenza fra madre e feto.

Che le serine e le globuline nel sangue rappresentino rispettivamente nei loro rapporti il predominio dei fatti anabolici o catabolici viene anche messo in evidenza dalle relazioni esistenti fra la composizione albuminoidea del sangue materno e quella del sangue fetale. Come si vedrà dalla sottoposta Tabella, ho fatto ricerche in proposito sul coniglio, sul cane e sull'uomo.

Per il coniglio mi sono servito di una femmina a termine, estraendo il sangue dalla carotide della madre e raccogliendo il liquido sanguigno dei feti, cavati direttamente dall'utero, con la recisione dei vasi cervicali. Per il cane invece ho ottenuto il sangue della madre e dei feti introducendo una cannula nella carotide d'entrambi. In questo caso però i feti non furono estratti dall'utero materno, ma furono utilizzati pochi momenti dopo che videro la luce in forma naturale. È appena necessario di dire che per il sangue fetale ho dovuto adoperare parecchi individui per avere una quantità sufficiente di liquido da sottoporre all'analisi. Per l'uomo ho messo a contributo la cortesia del prof. Pestalozza, che volle procurarmi del sangue materno estratto direttamente dalla placenta e del sangue fetale ottenuto dal cordone ombelicale. È superfluo l'accennare che il feto era uscito dalla matrice della donna che aveva dato il sangue placentale.

I risultati ottenuti furono i seguenti:

Tabella III.

Differenza fra siero materno e fetale.

	MADRE					FETO				
	Globuline	Serine	Totale albuminoidi	Quoziente albuminoideo	Residuo Secco	Globuline	Serine	Totale albuminoidi	Quoziente albuminoideo	Residuo Secco
Coniglio.	1.424	2.802	4.226	1.9	—	0.659	1.706	2.365	2.5	—
Cane ...	4.071	4.334	8.405	1.0	8.97	1.683	3.003	4.686	1.7	7.54
Uomo...	2.944	3.734	6.678	1.2	8.96	2.196	4.036	6.232	1.8	7.78

Dai numeri sovraesposti si può notare come il quoziente albuminoideo sia costantemente maggiore nel feto che nella madre, come cioè nel sangue di questa vi siano relativamente al feto più globuline che serine. Si capisce che la madre debba essere più catabolica del feto, le manifestazioni del quale si riassumono quasi tutte in processi integrativi, mentre le funzioni a base disintegrativa per la massima parte tacciono in esso completamente. Inoltre questi numeri ci dimostrano come il siero dell'embrione sia molto più diluito del siero della madre, fatto che coincide con lo scarso numero dei corpuscoli rossi nel periodo fetale, come fu dimostrato dal Cohnstein e Zuntz.[1] La maggiore diluizione del siero fetale è anche dimostrata, come si vede nella Tabella III, dai valori percentuali del residuo secco del siero.

[1] Cohnstein e Zuntz, *Untersuchungen über das Blut, den Kreislauf und die Athmung beim Säuge thierfötus.* Pflüger's Arch., XXXIV.)

IV.

Analisi del siero in diversi animali.

L'Halliburton[1] fu l'unico, per quanto mi risulti, che eseguì ricerche comparative sul contenuto in globuline e serine del siero di diversi animali e dalle sue ricerche venne, per quel che ci riguarda, alla conclusione che gli albuminoidi del siero degli animali poichilotermi si distinguono da quelli degli omootermi per i due punti seguenti:

1° La loro quantità percentuale è minore;

2° La serina è diminuita non solo assolutamente, ma anche relativamente alla globulina.

Ho fatto anch'io una serie di ricerche in proposito, i risultati delle quali sono riassunti nella seguente

Tabella IV.

Analisi del siero di animali diversi.

	Globuline	Serine	Differenza tra serine e globuline	TOTALE albuminoidi	Quoziente albuminoideo	Residuo secco	Albuminoidi / Residuo secco
Pesci. *Tinca vulgaris*	0.730	1.870	+1.140	2.600	2.5	4.7	0.5
Batraci. *Bufo vulgaris*.....	1.081	1.159	+0.078	2.240	1.0	4.1	0.5
Ofidi. *Tropidonotus natrix*...	3.362	1.878	—1.484	5.240	0.5	—	—
Cheloni. *Emys europaea*.....	2.097	0.548	—1.549	2.645	0.2	4.4	0.5
Uccelli. *Gallus gallorum*.....	1.775	2 366	+0.591	4.141	1.3	6.8	0.6
Mammiferi *Lepus cuniculus*..	1.307	3.308	+2.001	4.615	2.5	7.0	0.6
Mammiferi *Canis pecuarius*..	2.011	3.672	+1.661	5.683	1.8	7.6	0.7
Mammiferi *Macacus sinicus*[2]	2.498	4.672	+1.826	7.170	1.8	9.0	0.8

[1] HALLIBURTON, *On the blood proteids of certain lower vertebrata.* (Journ. of Physiol., VII, 319.)

[2] I valori degli albuminoidi per il *Macacus sinicus* mi furono gentilmente favoriti dal sig. dott. Duccescbi.

Da questi numeri risulta che, per quanto riguarda la prima conclusione dell'Halliburton, eccezione fatta per il Tropidonotus, i miei risultati corrispondono perfettamente con i suoi. Infatti il totale degli albuminoidi è maggiore nei vertebrati superiori che negli inferiori. Anzi dalle mie ricerche risulterebbe un progressivo aumento degli albuminoidi « in toto » man mano che ascendiamo la scala zoologica. Anche per quanto riguarda la seconda conclusione sono perfettamente d'accordo con l'Halliburton. Farebbero solo eccezione i pesci; ma debbo notare che il siero di questi animali, benchè il sangue fosse stato cavato direttamente dal cuore e l'animale asciugato per quanto possibile, che il siero ripeto era colorito in rosso per presenza dell'emoglobina, forse perchè qualche goccia d'acqua si era mescolata inevitabilmente con il sangue. Dato il metodo da me seguito l'emoglobina disciolta, per quanto in piccolissima quantità, veniva ad aumentare il valore delle serine e quello degli albuminoidi « in toto », aumentando anche il valore del rapporto tra gli albuminoidi ed il residuo secco, e quello del quoziente albuminoideo.

A queste osservazioni, che confermano e completano quelle dell'Halliburton, posso aggiungerne altre, che derivano dall'analisi dei numeri esposti nella Tabella IV. Noi vediamo infatti come l'aumentare degli albuminoidi, man mano che ascendiamo la scala zoologica, non sia accompagnato da un corrispondente aumento degli altri elementi solidi del siero, e come perciò il rapporto fra albuminoidi e residuo secco vada man mano aumentando a vantaggio del primo, quanto più elevato è l'animale del quale esaminiamo il siero; e ciò devesi soprattutto all'aumento delle serine. Si direbbe che il siero sanguigno nella sua composizione chimica rifletta questo fatto, che, quanto più elevato è un animale, tanto maggiori sono le sue riserve sanguigne per i bisogni reintegrativi dell'organismo, tanto più perfetti i suoi mezzi per liberarsi dai prodotti di metamorfosi regressiva, per impedirne l'accumulo nel sangue.

Sicchè se noi volessimo in una forma dottrinale riassumere i fatti che emergono dalle analisi sopra esposte, noi potremmo affermare che i rapporti quantitativi dei componenti il siero

sanguigno riflettono le condizioni speciali di un individuo per quanto riguarda il suo sesso o la sua posizione nella serie ontogenica o filogenica.

Questi sono in brevi parole i risultati ai quali mi hanno condotto le ricerche [1] da me eseguite nel Laboratorio di Fisiologia del R. Istituto di Studi Superiori di Firenze, nelle quali ebbi a far tesoro dei consigli e degli amorevoli ammaestramenti dei quali fu prodigo verso di me l'illustre prof. Giulio Fano, e mi è grato attestargli nuovamente l'espressione della mia più profonda e sincera gratitudine.

Firenze, Giugno 1895.

[1] Naturalmente queste ricerche, fatte per tesi di laurea, e che avevano perciò un termine determinato di tempo, non rappresentano che la prefazione ad una serie di indagini, che spero potrò in seguito condurre a compimento.

Dal Laboratorio di Fisiologia di Firenze, diretto dal Prof. G. Fano.

SUGLI ALBUMINOIDI DEL SANGUE NEL CANE

IN RAPPORTO CON GLI EFFETTI DELLA TIROIDECTOMIA

RICERCHE SPERIMENTALI

DEL

DOTT. VIRGILIO DUCCESCHI

(TESI DI LAUREA).

Lo studio di poche funzioni dell'organismo animale ha dato luogo ad una serie tanto estesa di osservazioni e di studi, di ipotesi e di dottrine, quanto quella che si è svolta nel periodo di pochi anni a proposito della fisiologia del corpo tiroide. Eppure se dal materiale che gli sperimentatori ed i clinici ci hanno fornito tentiamo, sulla base dei pochi fatti acquisiti, di assurgere ad un concetto anche generico intorno alle funzioni di quell'organo così vitale, non troviamo un fondamento di dati abbastanza solido su cui impiantare una dottrina che sufficientemente resista ai colpi della critica scientifica. Ciò apparirà ben manifesto da una rapida scorsa alla storia dell'argomento, che ci conduca allo scopo delle presenti ricerche.

Le prime ipotesi sulle funzioni del corpo tiroide — lasciando da parte i rapporti fra quell'organo e la vita sessuale della donna, da molti intravveduti anche in epoca non lontana [*Freund* (1)] che per la maggior parte le attribuivano un ufficio meccanico, sia di proteggere i varî organi del collo [*Luska* (2)], sia di regolare la circolazione cerebrale [*Schräger* (3), *Liebermeister* (4)], furono scosse dalle osservazioni cliniche del *Gull* (5) ed *Ord* (6) sul mixoedema spontaneo e da quelle del *Reverdin* (7) e *Kocher* (8)

sulla cachessia strumipriva. Dalle importanti pubblicazioni specialmente di questi ultimi due AA., muove la maggior parte delle ricerche sperimentali sulla fisiologia della tiroide succedutesi incessantemente fino ad oggi.

Il *Reverdin* ed il *Kocher* enunciarono una teoria, sostenuta poi anche da altri chirurghi [*Baumgärtner* (9), *Pietrzikowski* (10)], che per il suo significato negativo rispetto alle funzioni di quell'organo merita di esser discussa avanti d'ogni altra. Il primo di quei due eminenti clinici attribuiva i fenomeni consecutivi alla asportazione totale del gozzo ad una lesione portata sui rami del simpatico durante l'operazione, il secondo specialmente ad un restringimento della trachea. Il *Munk* (11) ed il *Drobnick* (12) trasportarono più tardi questo concetto nel campo sperimentale sostenendo che gli effetti consecutivi alla tiroidectomia non erano dovuti alla eliminazione dell'organo in sè ma piuttosto a lesioni operative delle parti circostanti. Però questa dottrina è oggi insostenibile dopo le osservazioni di *Ughetti* e *Di Mattei* (13), di *Albertoni* e *Tizzoni* (14), del *Fuhr* (15) e del *Fano* e *Zanda* (16), i quali portando le massime lesioni nel campo operatorio non videro mai comparire i fenomeni proprî dell'asportazione della tiroide, quando la funzione di essa rimaneva integra. Nel 1891 *Arthaud* e *Magon* (17) risollevarono la questione sostenendo che gli effetti della tiroidectomia erano dovuti esclusivamente ad una nevrite del vago; questa teoria seguì ugual sorte di quella del *Munk* e *Drobnick* in seguito ai resultati negativi del *Vassale* (18) e del prof. *Fano* (19), il quale ultimo eseguì le sue esperienze insieme al *Magon* stesso.

Rimane così acquisito il fatto che il quadro fenomenologico consecutivo all'esportazione della tiroide deve riferirsi all'abolizione della funzionalità di essa. Su questa via si era già messo per primo lo *Schiff* (20) dopo una serie di ricerche che lo portarono a conchiudere come la tiroide prepari una sostanza legata alla nutrizione del sistema nervoso. Questa teoria, che non trovò per diverso tempo alcun appoggio nei fatti ulteriormente osservati, fu poi ripresa nelle linee generali dal *Biondi* (21) e dal *Langendorf* (22) in seguito alle loro

indagini sulla istologia della tiroide, e più specialmente fu sostenuta da clinici e fisiologi dopo i resultati positivi ai quali vennero il *Vassale* (23) e il *Gley* (24) dopo il tentativo di *Pisenti* e *Viola* (25) intorno all'uso del succo tiroideo per combattere i fenomeni consecutivi alla tiroidectomia, resultati che ebbero ampia conferma dall'esperimento terapeutico sugli affetti da mixoedema cronico. La dottrina secretiva però, per quanto seducente, considerando anche che la tiroide nei pesci è in comunicazione con l'intestino, ha troppo pochi fatti che le stiano sino ad oggi direttamente in favore, lasciando pur da parte il dubbio che l'azione del succo di tiroide sia devoluto alle proprietà eminentemente diuretiche di esso [*Fenwich* (26), *Fox* (27), *Laache* (28), *Davies* (29), *Hertig* (30), *Bouchard* (31), *Mendel* (32), ecc.]. Il fatto importante enunciato dallo *Schiff* stesso, che i cani a cui siano estirpate le tiroidi in due sedute successive sopravvivono, fu provato insussistente dalle osservazioni del *Sanquirico* e *Canalis* (33), di *Albertoni* e *Tizzoni*, del *Fuhr*, del *Rogowitsch* (34), di *Carle* (35), dell'*Ewald* (36), del *Fano* e *Zanda*.

Dopo lo *Schiff* lo *Zesas* (37) riprese il concetto già espresso in genere dal *Tiedemann* (38), che cioè la Tiroide fosse un organo a funzione ematopoietica e mise questa in rapporto, mentre il *Berthelot* (39) aveva già fatta una ipotesi opposta, con la formazione dei globuli rossi; ma dopo di lui il *Bruns* (40), *Sanquirico* e *Canalis*, il *Colzi* (41), *Albertoni* e *Tizzoni*, non confermarono i reperti di alterazioni morfologiche del sangue dopo l'asportazione della Tiroide.

A conclusioni contrarie sarebbe venuto l'*Haskovec* di Praga nei conigli morti di cachessia strumipriva (42).

Il *Kocher* invece, e prima di lui il *Ricou* ed *Hofrichter* (43) ed il *Lombard* (44) e più tardi l'*Albertoni* e *Tizzoni* specialmente, riferirono i fenomeni che seguono alla tiroidectomia ad un disturbo dell'ossigenazione del sangue, attribuendo i due ultimi AA. alla tiroide la facoltà di fissare l'ossigeno nelle emazie. Però il prof. *Fano* e il dott. *Zanda*, i quali fra gli altri esperimenti produssero per mezzo del CO e della lavatura dell'organismo uno stato di anossiemia od oligoemia rispettivamente

ben più gravi di quello osservato nei cani stiroidati senza aver nessuno dei fenomeni proprii di questi ultimi, vennero alla conclusione contraria che i fatti osservati da *Albertoni* e *Tizzoni* erano non la causa, ma solo l'effetto dello stato speciale in cui cadono i cani in tal modo operati. Ad identiche conclusioni veniva più tardi il *Michaelsen* (45) studiando il ricambio gassoso nei gatti ai quali si era estirpata la tiroide.

Alla supposta funzione ematopoietica della tiroide si ricollega la questione tanto agitata della possibile sostituzione funzionale tra essa e la milza. Il *Tiedemann* accennò già a quel rapporto; la conferma però che ne dette lo *Zesas* fu ulteriormente infirmata dalle ricerche di *Sanquirico* e *Canalis*, di *Ughetti* e *Di Mattei* e del *Lockart Gibson* (46). Le osservazioni cliniche del *Credè* (47) ed i resultati del prof. *Fano* e del dott. *Zanda* non escluderebbero del resto totalmente quel rapporto. Sotto un aspetto ben differente fu considerata, non è molto, dallo *Zanda* (48) la questione enunciando egli che in seguito all'estirpazione della tiroide si accumulasse nel sangue un prodotto di secrezione della milza capace di dare il quadro sintomatico della tiroidectomia, e che se a questa si facesse precedere di un mese l'ablazione della milza non si avrebbero i noti fenomeni; questo rapporto però, già emesso dal *Bardeleben* e negato poi dallo *Zesas* e dal *Tauber* (49), fu dimostrato insussistente dal prof. *Fano* e poco dopo dal *Vassale* e *Di Brazzà* (50), che ripeterono con esito completamente negativo le esperienze del *Zanda*.

E qui non si limita la questione dei rapporti funzionali della tiroide. Il *Rogowitsch* per primo ammise nei cani una stretta analogia di funzione tra quell'organo e la ghiandola pituitaria; dopo di lui *Stieda* (51), *Hofmaister* (52) ed il *Gley* (53) confermarono il fatto nei conigli. *Tizzoni* e *Centanni* (54) però, pur riscontrando esatti i fatti descritti dal *Rogowitsch*, tolsero un po' del valore assoluto al rapporto enunciato da quest' ultimo con le osservazioni relative alla variabilità del volume della ipofisi nel cane, rapporto che trovò in seguito un nuovo appoggio nelle osservazioni cliniche dello *Schönemann* (55) sui gozzuti e dette luogo ad ulteriori dubbi sulla sua esistenza per opera delle ricerche di *Vassale* e *Sacchi* (56) sulla distruzione della

ghiandola pituitaria nel cane. Può adunque considerarsi questa questione come tutt'altro che risolta.

Circa ad altri organi una osservazione sperimentale del prof. *Fano* sembrerebbe far escludere quel vicariamento per le ovaie, per le ghiandole salivari, per le capsule surrenali e pel pancreas.

Uno dei lati più importanti della questione dei rapporti funzionali della tiroide riguarda le ghiandole accessorie, delle quali alcune ritrovate in vicinanza della ghiandola principale, altre in vicinanza dell'aorta, descritte prima nell'uomo dal *Busch* (57), viste anche da *Madelung* (58), da *Zuckerkandl* (59), da *Kadyi* (60), e ritrovate anche nel cane dal *Wölfler* (61), dal *Wagner* (62), dal *Piana* (63) e dal *Carle* (64). Il *Fuhr* (65) le mise per primo in rapporto col fatto che alcuni cani sopravvivevano alla tiroidectomia e più tardi il *Gley* (66), il *Christiani* (67), il *Sandstrôm* (68) attribuirono ad esse l'immunità relativa del coniglio, del sorcio e del cavallo. Ma per quello che riguarda il cane sembrerebbe, secondo le osservazioni del *Carle* e di *Tizzoni* e *Centanni*, che quelle tiroidi succenturiate (di costituzione istologica identica a quella della ghiandola principale) non assumessero una funzione che qui sarebbe strettamente vicaria; lo stesso fatto è asserito dal *Moussu* (69) per le ghiandole soprannumerarie del coniglio che hanno per di più costituzione embrionaria (ghiandole paratiroidi), e per le quali il *Gley* (70) stesso non avrebbe trovato nessun cambiamento di costituzione dopo asportata la ghiandola principale.

Abbiamo fin qui passato in rassegna, molto sommariamente, una serie di fatti sperimentali e di dottrine di cui la massima parte ha ben poco resistito alle resultanze delle successive constatazioni, ed il resto è ben lungi dall'essere entrato nella categoria delle cognizioni sicuramente acquisite. Rimane ancora da esporre una teoria che emessa da uno dei primi investigatori sulle funzioni della tiroide, dal *Colzi*, ha ricevuto a differenza delle altre, nuove e non lievi conferme dei fatti che si sono andati man mano osservando; è questa la dottrina che fa dipendere l'insieme dei fenomeni conseguenti alla tiroidectomia da una autointossicazione dell'organismo, analoga secondo

il *Colzi* all'uremia che consegue all'estirpazione bilaterale dei reni. E veramente, se ci facciamo a considerare il quadro clinico dei fenomeni acuti che presentano gli animali stiroidati, noi vediamo che esso corrisponde troppo bene nel suo insieme a quello che siamo soliti ad osservare, specialmente nell'uomo, in seguito a gravi intossicazioni che colpiscano principalmente il sistema nervoso. Troviamo poi a deporre in suo favore una serie di fatti sperimentali, così l'osservazione del *Colzi* stesso relativa al miglioramento temporaneo dei cani stiroidati per mezzo della trasfusione sanguigna con un cane sano; questo fatto che risultò negativo ad *Ughetti* e *Di Mattei* fu accertato poi costantemente, come più tardi dal *Cannizzaro* (71), dal prof. *Fano* e dal dott. *Zanda*, i quali ultimi confermarono, concordando in ciò col *Rogowitsch*, anche l'altra osservazione del *Colzi* circa al sopravvenire di accessi simili a quelli della cachessia strumipriva in seguito alla trasfusione in un cane stiroidato di recente (*Rogowitsch*) o in un cane sano (*Fano* e *Zanda*) di sangue tolto ad un animale della stessa specie in preda agli speciali fenomeni; analogo resultato ebbe recentemente il *Gley* (72) che vide il determinarsi degli accidenti convulsivi nei cani ai quali si era iniettato in circolo il siero del sangue di altri cani stiroidati.

Allo stesso concetto conducono anche il fatto importante osservato costantemente dal prof. *Fano* e dal dott. *Zanda* della remissione dei fenomeni consecutivi alla tiroidectomia in seguito alla lavatura dell'organismo, e le osservazioni sulla tossicità delle orine dei cani in preda alla cachessia strumipriva, che ricercata con resultato negativo dall'*Alonzo* (73) fu poi constatata dal *Gley* (74), dal *Laulanier* (75), dal *Masoin* (76), dal *Cadeac* e *Guinard* (77) e che non sembra essere in rapporto con la presenza nell'orina degli elementi biliari.

Disgraziatamente, volendo in modo sicuro concludere su quei dati sperimentali, non si può del tutto valutare quanto a dar tossicità al sangue degli animali ai quali si estirpa la tiroide, concorra anche lo stato speciale convulsivo e di dispnea che interviene; l'opinione però che nella genesi dei fenomeni prevalgano gli effetti della soppressa funzione della tiroide sarebbe confortata anche dal fatto osservato da *Vassale*

e *Rossi* (78), che cioè le proprietà tossiche che si riscontrano nel succo muscolare degli animali stiroidati sono indipendenti dallo stato di fatica del muscolo e sono anzi più spiccate nelle forme lente ed avanzate di cachessia, quando i fenomeni convulsivi e respiratorî passano in seconda linea.

Bisogna aggiungere poi, a dare appoggio alla teoria dell'autointossicazione, il reperto negativo di alcuni autori [*Zesas*, *Wyss* (79), *Tizzoni* e *Centanni*] circa ad alterazioni del sistema nervoso cerebro-spinale tali da spiegare in altro modo i fenomeni che presentano i cani operati di tiroidectomia, e d'altra parte i reperti positivi di *Rogowitsch* (encefalite parenchimatosa) di *Sanquirico* e *Canalis*, *Schiff*, *Horsley* (80) (anemia ed edema), *Weiss* (81) (iperemia), del *Fano* e *Zanda*, *Kopp* (82), *Langhans* (83), *Capobianco* (84) (lesioni d'indole generativa), *Pisenti* (85) (cavità siringomielitiche da emorragia nel midollo spinale), alterazioni queste che si ritrovano identiche in altre forme d'intossicazione grave dell'organismo che vadano a toccare il sistema nervoso più specialmente, e che furono perciò da coloro stessi che le osservarono messe in relazione col processo generale di cui è parola.

Ammesso dunque come più probabile che i fenomeni consecutivi all'ablazione del corpo tiroide siano dovuti a sostanze tossiche circolanti nel sangue, avremo noi fatto un passo veramente decisivo verso la conoscenza del significato fisiologico di quell'organo? Verosimilmente no; e infatti sopra la base del processo di autointossicazione è possibile l'origine di nuove e svariate ipotesi per legarne la genesi alla funzionalità della tiroide. Intanto il *Colzi*, il *Rogowitsch*, il *Sanquirico* ed *Orecchia*, il *Lupò* (86), *Sgobbo* e *Lamari* (87) ed altri ancora attribuirono questa intossicazione ad un prodotto di consumo dei tessuti che normalmente sarebbe distrutto dalla tiroide e si accumulerebbe nell'organismo dopo estirpata. Ma è forse troppo azzardato, se consideriamo lo stato delle conoscenze nostre sull'argomento, il supporre che l'invocata sostanza tossica circoli nel sangue anche prima della distruzione della tiroide e che questa abbia l'ufficio di distruggerla man mano che si va formando. È certamente più prudente conchiudere sulla scorta dei fatti

acquisiti, come hanno fatto il prof. *Fano* ed il dott. *Zanda*, che gli effetti della eliminazione della ghiandola tiroide consistano, molto probabilmente, in una modificazione della crasi sanguigna per l'accumularsi in circolo di un materiale tossico per i centri nervosi, lasciando per ora da parte, vista la insufficenza di dati positivi e diretti, la soluzione del problema relativo alla funzione della ghiandola tiroide.

Ritornando sulla conclusione a cui siamo giunti dopo l'esame dei principali lavori sul nostro argomento, sorge naturale il dimandarsi a qual fatto sia legata l'alterazione della crasi sanguigna, la formazione della sostanza tossica supposta. Se, pur rimanendo nel campo dei fatti sicuramente osservati e su cui sperimentatori e clinici si trovano d'accordo, vogliamo tentare una risposta a quella domanda, possiamo noi porre in stretta relazione con i fenomeni di autointossicazione i fatti della cachessia strumipriva e del mixoedema spontaneo che si hanno nell'uomo, e l'analogo mixoedema tipico degli animali che sopravvivono lungamente all'estirpazione della tiroide o nei quali si ha più di frequente la forma cronica, o che furono operati da giovani? I gravi disordini trofici che intervengono in queste forme lente (differenti verosimilmente dalle acute solo per la durata e per il prevalere di alcuni fenomeni) parlano all'evidenza per una lesione profonda del ricambio materiale, del metabolismo organico. Ora, in che relazione stanno fra loro l'alterata nutrizione dei tessuti e l'autointossicazione? Troppo spontanea verrebbe l'idea di legare il secondo fatto al primo; parlerebbe in favore di ciò anche l'osservazione del prof. *Fano* e del dott. *Zanda* che rendendo anemici i cani stiroidati si ha come una immunità relativa forse per il diminuire dell'intensità degli scambi materiali; ma quali dati abbiamo noi che ci facciano escludere il fatto inverso, la dipendenza cioè della cachessia dalla intossicazione cronica? È necessario dunque lasciare insoluto il problema, vista la oscurità in cui ci troviamo rispetto all'intimo meccanismo della nutrizione dei tessuti ed alla genesi delle autointossicazioni, contentandosi di tener sempre presente il legame che unisce quei due fatti.

Una indagine, posta così la questione, che s'affaccia subito

allo spirito è quella riguardante le variazioni che l'asportazione della tiroide induce nel sangue, il ricercare cioè se nelle eventuali alterazioni di esso risieda la causa o si rispecchino gli effetti dell'alterato ricambio materiale dei tessuti. Come già notammo poche o punte sono le deviazioni dal normale che hanno offerto gli elementi morfologici del sangue, ripetutamente cercate quando si attribuì alla tiroide una funzione ematopoietica. La resistenza dei corpuscoli rossi studiata, negli animali a cui veniva estirpata la tiroide, in questo laboratorio dal dott. *Bottazzi* (88) offrì una diminuzione di non forte grado, riferibile certamente in parte all'alterato metabolismo organico che consegue alla tiroidectomia.

Rimaneva ancora da seguire, nelle identiche condizioni, il modo di comportarsi della composizione degli albuminoidi del siero, degli elementi sui quali le alterazioni del ricambio materiale dei tessuti si fanno risentire molto direttamente; e fu a tale studio che io mi accinsi per consiglio dell'illustre professore Fano.

*
* *

Le esperienze furono condotte sul cane tenendo conto di ciò, che la composizione ed alcune delle variazioni della composizione degli albuminoidi del sangue sono in quell'animale meglio conosciute che in qualunque altro, che esso si adatta abbastanza bene alle ripetute e necessarie sottrazioni sanguigne senza che gli effetti dell'anemia vi si facciano troppo risentire, e non trascurando anche che in esso sono ormai ben noti gli effetti della tiroidectomia.

La valutazione degli albuminoidi del siero fu fatta col metodo classico di *Hammarsten* (89), e la preferenza sugli altri procedimenti fu giustificata dall'avere esso servito alla maggior parte delle ricerche fatte in proposito, per la sua semplicità, per le piccole differenze che offre tra le due prove di controllo, e per aver dato sempre ottimi resultati negli studi che con esso furono compiuti o sono ancora in corso in questo Laboratorio.

Ecco in breve come si procedeva: 10 cc, di siero ottenuto con la centrifugazione, erano esattamente divisi, per le due

prove di controllo, in due parti e ad ognuna di esse, per ottenere la precipitazione della globulina si aggiungeva il quintuplo in volume di una soluzione satura di solfato di magnesio, più tanti cristallini del sale finamente polverato quanti se ne scioglievano.

Si agitava di frequente e dopo 24 ore si passava il siero così addizionato attraverso ad un filtro secco di peso noto (mantenuto cioè nella stufa a 110° per un certo tempo e pesato successivamente a distanza di 24 ore sino ad aversi valori pressochè uguali) per raccogliere le globuline precipitate. Si lavava con una soluzione satura di solfato di magnesio finchè il filtrato, con l'ebollizione ed aggiunta di acido acetico, non dava più traccia di albuminoidi ed indi si poneva l'imbuto col filtro nella stufa a 110° per 12 ore onde coagulare le globuline precipitate; si lavava poi con acqua stillata bollente, finchè la reazione del cloruro di bario indicava che tutto il solfato di magnesio era stato portato via, indi con alcool bollente (2 volte) e con etere per togliere i grassi. I filtri così lavati erano posti a seccare nella stufa a 110° e successivamente pesati a distanza di 24 ore finchè si ottenevano valori costanti.

Intanto si neutralizzava il filtrato con acido acetico e se ne precipitavano le serine con l'ebollizione, si raccoglieva il precipitato su un filtro secco e di peso noto, si lavava con acqua stillata bollente, con alcool e con etere, come per le globuline, si seccava e si pesava.

Moltiplicando i valori ottenuti (peso del filtro pieno meno il peso del filtro vuoto) per 20, prendendo la media fra le due prove di controllo se vi era qualche differenza (che si riscontrò sempre minima) si otteneva la percentuale di globuline e serine contenute nel siero esaminato; sommando poi le due cifre si aveva il totale del contenuto in albuminoidi. Si calcolava poi il rapporto fra serine e globuline (quoziente albuminoideo).

Ecco un breve riassunto del Giornale delle esperienze insieme ad i risultati ottenuti dall'esame del sangue:

Esperienza n. I. — *20 dicembre 1894.* — Cagna spagnoletta bastarda del peso di kg. 3,100, in discrete condizioni generali. Alle ore 10 ant. si

estraggono dalla giugulare di destra circa 40 cc. di sangue e si procede quindi all'esportazione completa delle tiroidi.

21 e 22 dicembre. — La cagna si soffrega il muso con le zampe anteriori; niente altro di notevole. Lo stato della ferita è buono. Peso chilogrammi 3,000.

24 dicembre. — La cagna ha qualche scossa muscolare agli arti inferiori, la deglutizione è un po' stentata. Le cornee sono un po' opacate; leggiero accenno di congiuntivite, lieve dispnea. Peso kg. 3,140.

26 dicembre. — I fenomeni dei giorni precedenti sono scomparsi, rimane un po' di dispnea. Nei giorni susseguenti la cagna seguita a star meglio; è vivace, aumenta di peso fino a raggiungere kg. 3,400, lieve suppurazione della ferita, medicatura e guarigione.

5 gennaio 1895. — La cagna è in preda a forte inquietudine ed a tremore vivissimo; si soffrega insistentemente il muso con le zampe davanti e sul pavimento della stallina.

6 gennaio. — I fenomeni del giorno precedente si sono dileguati. Peso kg. 3,270.

9 gennaio. — Nuovo accesso; gli arti posteriori sono rigidi, la contrattura è interrotta talvolta da scosse cloniche. Spasmi dei muscoli mimici, trisma. Depressione fortissima. Peso kg. 3,150.

10 gennaio. — La cagna è in preda a convulsioni tonico-cloniche generalizzate; opistotono, trisma, dispnea grave. Viste le condizioni estreme in cui si trova l'animale gli si sottraggono circa 40 cc. di sangue dalla giugulare di sinistra. Dopo poco si ha la morte per un accesso convulsivo più forte. Peso kg. 3,020.

Alla *Necroscopia* di notevole si trova iperemia delle meningi e della sostanza cerebrale. Non tiroidi accessorie.

L'analisi del siero dette:

Esperienza n. 1.

DATA	Globuline	Serine	TOTALE albuminoidi	Quoziente	Osservazioni
20 Dicembre 1894.	1.264	4.002	5.266	3.166	Prima della tiroidectomia.
10 Gennaio 1895.	1.815	3.132	4.947	1.725	Prima della morte.

Esperienza n. 2. — Cagna volpina del peso di kg. 5,090, di apparenza malaticcia.

31 dicembre 1894. — Gli si estraggono circa 40 cc. di sangue dalla giugulare di sinistra e poscia si procede all'estirpazione delle tiroidi.

1 gennaio 1895. — La cagna è molto abbattuta; rimane sempre sdraiata nella stalletta. Peso kg. 4,910.

2 gennaio. — Condizioni invariate. Peso kg. 4,720.

3 gennaio. — Condizioni invariate. Qualche decubito nelle zampe posteriori. Peso kg. 4,490.

4 gennaio. — La cagna è in stato gravissimo; incapace di reggersi in piedi, è scossa ad intervalli da accessi convulsivi durante i quali sbatte violentemente il muso sulla stuoia in cui giace.

Gli si tolgono circa 40 cc. di sangue dalla giugulare di destra. Dopo un paio d'ore muore. Peso kg. 4,470.

Alla *Necroscopia* si trova: ferita alla regione tiroidea cicatrizzata; nella ferita in corrispondenza della giugulare di sinistra del pus. Cervello iperemico, dura madre tesa, ventricoli dilatati da versamento sieroso.

All'esame del sangue si trovò:

Esperienza n. 2.

DATA	Globuline	Serine	TOTALE albuminoidi	Quoziente	Osservazioni
31 Dicembre 1894	4. 275	2. 128	6. 403	0. 491	Prima della tiroidectomia.
4 Gennaio 1895.	3. 896	2. 371	6. 267	0. 608	Prima della morte.

Esperienza n. 3. — Cagna robusta, giovanissima del peso di kg. 10,600.

8 gennaio 1895. — Si tolgono circa 40 cc. di sangue dalla giugulare di destra e si procede alla tiroidectomia.

12 gennaio. — La cagna sta bene. La ferita al collo è in buone condizioni. Peso kg. 10,240.

13 gennaio. — Inquietudine, tremito diffuso, scosse tonico-cloniche alle estremità inferiori.

Si tolgono circa 40 cc. di sangue dalla giugulare di destra. Peso kg. 10,290.

14 gennaio. — L'accesso d'ieri è quasi del tutto cessato, rimane dell'abbattimento e del tremore agli arti inferiori. Peso kg. 9,980.

16 gennaio. — Nuovo accesso simile a quello del giorno 13. Peso kg. 9,720.

18 gennaio. — La cagna è in condizioni gravissime; ha forti convulsioni con allucinazioni, tremito diffuso, rigidità, dispnea. Gli si tolgono dalla giugulare 370 cc. di sangue e gli si iniettano in circolo circa 300 cc. di soluzione fisiologica di cloruro di sodio alla temperatura del corpo.

L'accesso convulsivo scompare. Rimane un forte abbattimento. Peso kg. 9,310.

25 gennaio. — La cagna si è rimessa dell'attacco del giorno 18. Mangia pochissimo. Peso kg. 8,810.

26 gennaio. — La cagna è ripresa da inquietudine, dispnea, scosse convulsive. Peso kg. 9,290.

27 gennaio. — L'accesso d'ieri, quasi del tutto scomparso, si è ripresentato oggi, offrendo una gravezza estrema. Si arriva in tempo a toglier sangue prima della morte.

Alla *Necroscopia* nulla di notevole.

Esperienza n. 3.

DATA	Globuline	Serine	TOTALE albuminoidi	Quoziente	Osservazioni
8 Gennaio 1895.	1.538	2.511	4.049	1.632	Prima della tiroidectomia.
13 » »	1.444	3.711	5.155	2.569	All'inizio dei fenomeni di cachessia strumipriva.
18 » »	1.526	3.728	5.254	2.442	Nel periodo più grave degli accessi.
27 » »	1.752	2.817	4.569	1.632	Prima della morte.

Esperienza n. 4. — Cagna allattante del peso di kg. 9,100. In buone condizioni generali.

14 gennaio 1895. — Si toglie il sangue necessario dalla giugulare di sinistra e si procede all'estirpazione completa della tiroide.

15 gennaio. — Fenomeni gravissimi di convulsioni; l'animale è impotente a reggersi in piedi, ha forte dispnea. Gli si estrae sangue (40 cc.) dalla giugulare di destra. Peso kg. 8,610.

16 gennaio. — L'accesso del giorno precedente è quasi del tutto passato; rimane un po' di contrattura. Peso kg. 8,450.

22 gennaio. — La cagna si era totalmente rimessa. Mangiava abbastanza; seguitava però a diminuire di peso.

Oggi è tornato un irrigidimento agli arti e del tremito. Le ferite al collo suppurarono, ma si ebbe la guarigione completa. Peso kg. 7,720.

25 gennaio. — I fenomeni insorti il 22, mantenutisi stazionari fino ad oggi, si sono fatti gravissimi presentando il solito quadro. Si estraggono all'animale 200 cc. di sangue e gli si iniettano per la giugulare 200 cc. di soluz. normale di cloruro di sodio alla temperatura del corpo, ma dopo poco si ha la morte. Peso kg. 7,130.

Nessun fatto degno di nota alla *Necroscopia.*

L'esame del sangue dà:

Esperienza n. 4.

DATA	Globuline	Serine	TOTALE albuminoidi	Quoziente	Osservazioni
14 Gennaio 1895.	1.801	3.825	5.626	2.123	Prima della tiroidectomia.
15 » »	1.576	3.997	5.573	2.568	All'inizio dei fenomeni di cachessia.
25 » »	1.459	4.016	5.475	2.752	All'acme del 2° accesso.

Esperienza n. 5.— Grosso cane del peso di kg. 18,760.

2 febbraio 1895.—Si tolgono dalla giugulare circa 40 cc. di sangue e si fa la tiroidectomia. Le tiroidi erano enormemente ingrossate, alterate nelle apparenze esterne e nel colorito che era rossastro; pesavano gr. 8,25; si pongono in un liquido fissatore.

5 febbraio.—Il cane, che nei due giorni seguenti all'operazione era stato bene, si trova in uno stato di istupidimento; assume le posizioni che gli si danno. Presenta tutta la regione del collo tumefatta in modo enorme; si riapre la ferita fatta per l'asportazione della tiroide, e si trovano gli strati muscolari superficiali e profondi della parte scollati da una raccolta di grumi sanguigni; i lacci che si erano gettati sui vasi della tiroide ave-

vano retto benissimo. Si vedeva il sangue gemere lentamente dal parenchima muscolare e dal connettivo. Si tolgono i coaguli (circa 400 gr.), si fa una compressione prolungata ed una sutura a diversi strati. Poi si tolgono circa 40 cc. di sangue dalla giugulare, e si iniettano in circolo circa 400. cc. di soluzione fisiologica di cloruro di sodio alla temperatura del corpo. Dopo qualche ora il cane muore.

Alla *Necroscopia* non tiroidi accessorie.

Esperienza n. 5.

DATA	Globuline	Serine	TOTALE albuminoidi	Quoziente	Osservazioni
2 Febbraio 1895.	2.214	4.058	6.272	1.832	Prima della tiroidectomia.
5 Febbraio 1895.	2.055	3.568	5.623	1.701	All'inizio dei fenomeni (?)

Esperienza n. 6. — Grosso cane nero del peso di kg. 19,170.

20 febbraio 1895. — Si pone il cane a digiuno dopo aver preso un saggio del sangue, somministrandogli in media 250 cc. d'acqua al giorno.

27 febbraio. — Il cane ha risentito poco dal digiuno. Si prendono dalla giugulare 40 cc. di sangue, e si estirpano le tiroidi. Peso kg. 17,070.

28 febbraio.— Niente di anormale. Peso kg. 16,500.

1 marzo. — Il cane è un po' abbattuto e barcolla nel camminare; cherato-congiuntivite all'occhio destro. Peso kg. 16,000.

2 marzo. — Aumenta la debolezza generale; un po' di difficoltà di respiro e prurito al muso. Le ferite del collo sono in buone condizioni. Peso kg. 15,710.

4 marzo. — Le condizioni del cane, invariate ieri, si sono aggravate oggi; scosse cloniche generalizzate, difficoltà maggiore di respiro. Gli si tolgono 300 cc. di sangue e gli s'iniettano in circolo dalla giugulare 300 cc. di soluzione fisiologica di cloruro di sodio alla temperatura del corpo; segue un sensibile miglioramento dello stato generale. Peso kg. 14,380.

5 marzo. — Nuovo aggravamento e la morte nella nottata. Peso kg. 13,760.

Alla *Necroscopia* nessun fatto notevole.

Dall'esame del sangue si ha:

Esperienza n. 6.

DATA	Globuline	Serine	TOTALE albuminoidi	Quoziente	Osservazioni
20 Febbraio 1895.	2.122	3.802	5.924	1.791	All'inizio del digiuno.
27 » »	2.361	3.508	5.869	1.485	Prima della tiroidectomia.
4 Marzo 1895.	2.009	2.934	4.943	1.431	Prima della morte.

Quali sono i risultati ai quali siamo giunti con le esperienze ora esposte, ed in qual modo essi rispondono alle questioni che ci proponemmo nell'intraprenderle? Cercheremo di riassumerli nel modo più breve e preciso che ci sarà possibile.

Nella esperienza N. 1 si fece l'esame del sangue subito prima della tiroidectomia e si ripetè 20 giorni dipoi quando l'animale era ridotto in condizioni gravissime per diversi attacchi convulsivi succedutisi a breve distanza fin dal terzo giorno dopo l'operazione. Si trovò diminuzione della quantità totale degli albuminoidi del siero, aumento delle globuline e diminuzione delle serine; il quoziente albuminoideo, che segue ordinariamente la sorte delle serine, era disceso in modo molto sensibile.

Era naturale il domandarsi se quella variazione nei rapporti fra i due albuminoidi, e la diminuzione del totale albuminoideo erano un avvenimento finale oppure stavano a significare dei fatti che si ordivano progressivamente sin dal momento della estirpazione delle tiroidi, attraverso la serie più o

meno interrotta di attacchi convulsivi. Per decidere la quistione si prese in un'altra cagna (esperienza n. 2) una prova di sangue normale, e si fece poi un nuovo esame il 4° giorno dopo la tiroidectomia, all'insorgere dei soliti fenomeni che aggravandosi condussero quasi improvvisamente l'animale a morte, impedendoci così di fare una ulteriore analisi del sangue in condizioni simili a quelle del cane dell'esperienza n. 1. I dati raccolti furono in perfetta contraddizione con i precedenti per quello che riguarda il rapporto fra globulina e serina, imperocchè si ebbe una diminuzione della prima ed un aumento della seconda, con relativo inalzarsi del quoziente; concorda invece coi resultati dell'esperienza n. 1 la diminuzione del totale degli albuminoidi.

Più fortunati circa al sopravvivere dell'animale fummo in un terzo caso (esperienza n. 3), nel quale si riunirono le condizioni che abbiamo esaminate isolatamente nelle due precedenti ricerche, e che ci fornì una concordanza di dati veramente confortante ad assegnare a questi tre primi esperimenti un reciproco valore di controllo. Infatti nel sangue raccolto al 5° giorno dopo la tiroidectomia, all'inizio degli accessi convulsivi, noi troviamo (come nell' esperienza n. 2) una diminuzione delle globuline ed un aumento delle serine e del quoziente; sconcorderebbe solo l'aumento del totale albuminoideo, fatto su cui ritorneremo in appresso. Uno stato quasi stazionario con lieve aumento delle serine e ritorno della globulina quasi al valore primitivo, con abbassamento del quoziente (seguitando ancora l'accrescersi del totale albuminoidi) si ebbe al 10° giorno dall'operazione; questa fase segnò il termine di passaggio al periodo terminale, ed il sangue preso poco prima della morte (al 19° giorno dall'operazione) mostrò aumento delle globuline al disopra del valore della prova del sangue normale, diminuzione delle serine ed abbassamento del quoziente e del totale albuminoidi; abbiamo qui un resultato identico in tutto a quello del 1° periodo.

L'accordo dei dati di queste tre esperienze è veramente dimostrativo e porta con abbastanza sicurezza a conchiudere che in un primo periodo dopo la tiroidectomia, quando i fenomeni convulsivi iniziano o seguono una fase ascendente, si ha una

diminuzione delle globuline, un aumento delle serine e quindi un relativo innalzarsi del quoziente albuminoideo; al contrario in un secondo periodo, quando gli accessi convulsivi si sono ripetuti più volte, l'animale è diminuito molto di peso, non mangia più o quasi, si trova esausto dai salassi ripetuti, allora le serine diminuiscono ed aumentano le globuline che sorpassano la cifra iniziale, mentre il quoziente si abbassa seguìto nella discesa in modo assoluto (esperienza n. 1 e 2) o relativo (esperienza n. 3) dal totale albuminoidi; quest'ultimo invece nel primo periodo non si comporta in modo costante.

Nell'esame del sangue del 18 gennaio nell'esperimento n. 3, compiuto quando la fase ascendente dei fenomeni morbosi era all'acme, si direbbe colpito in atto il passaggio dal 1° al 2° periodo (aumento delle globuline, lieve aumento delle serine e inalzamento del totale albuminoidi, mentre il quoziente è abbassato).

Volemmo trovare in nuove esperienze un ulteriore controllo ai fatti osservati, ed in una cagna operata di tiroidectomia (esperienza n. 4), già dopo 24 ore (non sappiamo se nello sviluppo precoce dei sintomi abbia influito lo stato dell'allattamento in cui si trovava), al 1° accesso, si riscontrarono i fatti che possiamo ora chiamar propri del 1° periodo. L'accesso scomparve, la cagna si rimise completamente, ed all'aggravarsi di un nuovo accesso che la uccideva in 11ª giornata dall'operazione, si erano già accentuate le condizioni del sangue che si verificarono al 1° accesso; il quoziente si era andato progressivamente elevando, ed il totale albuminoidi era invece diminuito, come nell'esperienza n. 2. Tutto è dunque all'unisono con i fatti attribuiti al 1° periodo, nel qual stadio si trovava verosimilmente la cagna anche al momento in cui fu fatto il 3° esame del sangue, e per l'essere ancora in 11ª giornata dall'operazione e per l'avere del tutto superati i fenomeni del 1° accesso.

L' esperienza n. 5 è poco dimostrativa a cagione della emorragia che prese il primo posto nel quadro sintomatologico e determinò da sola verosimilmente quei sintomi vaghi di stupidità ed abbattimento.

Considerando poi che nel 1° periodo dopo l'operazione i

cani seguitavano ad alimentarsi sufficientemente, mentre in un secondo periodo il cibo era rifiutato ed il trisma e la disfagia rendevano quasi nulla la nutrizione, si pensò di studiare le variazioni del sangue in un animale stiroidato, in stato di digiuno. E infatti (esperienza n. 6) si tenne per 7 giorni senza alimenti un cane dandogli solo 250 cc. d'acqua al giorno, e si fece l'esame del sangue all'inizio del digiuno, al 7° giorno (epoca in cui si fece la tiroidectomia) e prima della morte la quale avvenne all'inizio dei fenomeni convulsivi. Si trovò alla fine del 7° giorno di digiuno aumento delle globuline e diminuzione delle serine, del totale degli albuminoidi e del quoziente; dopo 5 giorni dalla tiroidectomia si ebbe diminuzione di tutti i fattori ora ricordati. Se però si confronta la rapida e notevole discesa del quoziente albuminoideo che si ebbe nei primi 7 giorni, quando solo il digiuno era in campo, con la lievissima diminuzione di esso al 5° giorno dalla tiroidectomia, bisogna riconoscere che se in questo secondo periodo di tempo la diminuzione delle globuline fu fortissima (in relazione all'accentuata discesa del totale albuminoidi) non procedette di pari passo la diminuzione delle serine, si direbbe anzi che vi fu un relativo arresto di consumo. In questa variante che la tiroidectomia porta al corso delle modificazioni che negli albuminoidi del sangue arreca il digiuno, si adombra in una forma alquanto suggestiva il modo di comportarsi della crasi sanguigna nel 1° periodo post-operatorio.

Ed ora veniamo alla seconda parte della domanda che ci siamo rivolta nell'intraprendere l'esame dei resultati ottenuti: quale significato dobbiamo noi attribuire alle variazioni constatate nella composizione e nei rapporti degli albuminoidi del sangue dopo la tiroidectomia?

Cominciamo subito col dichiarare che non è all'alterazione dei valori quantitativi delle globuline e serine che noi possiamo attribuire i fenomeni acuti e la morte degli animali operati; ciò è evidente se si consideri che le cifre rappresentanti le verificate deviazioni dai rapporti normali degli animali stessi rientrano nei termini fisiologici, nel limite delle variazioni individuali, e che anzi queste possono essere anche maggiori.

Basta a persuadersene il confrontare fra loro le cifre ottenute nei nostri cani prima della tiroidectomia. D'altra parte abbiamo veduto avvenire la morte indifferentemente nel 1° e nel 2° periodo delle alterazioni sanguigne, quando cioè esse risultano diametralmente opposte.

Con ciò non vogliamo dichiarare che i fatti da noi constatati abbiano solo il valore di alterazioni collaterali; infatti è tutt'altro che dimostrato come all'asportazione della tiroide debba seguire sempre la morte dopo una serie di fenomeni acuti gravi; anzi il mixoedema spontaneo e la cachessia strumipriva dell'uomo, le forme croniche della scimmia, del maiale, della pecora, del coniglio, farebbero pensare che nel cane concorra a dar la morte in un periodo piuttosto precoce, forse più la sovrapposizione di coefficienti individuali a noi sfuggenti, forse l'insorgere più rapido della intossicazione, forse il modo più vivo di reagire, che l'effetto dell'abolita funzione tiroidea in sè. Tanto è vero ciò che si potrebbe, calmando la forma convulsiva con dei bromuri, scongiurare nei cani l'esito letale (*Cannizzaro*).

Ma se invece più che alle variazioni quantitative dei singoli albuminoidi e del loro totale (su cui ritorneremo fra poco), fermiamo la nostra attenzione sulle deviazioni dal normale del rapporto fra serine e globuline e del loro indice il quoziente albuminoideo, noi siamo tentati di escludere che quei fatti esprimano, almeno in un primo periodo, dei fenomeni collaterali. Abbiamo fatto le nostre riserve sul secondo periodo perchè se a spiegarci l'aumento delle globuline e la diminuzione delle serine, verificato in esso, noi faremo intervenire i fatti del salasso ripetuto e dell'inanizione, circostanze che come vedremo fra breve agirebbero in quel senso, e se non potremo escludere che le stesse manifestazioni patologiche dell'animale, lo stato d'intossicazione, concorrono allo stesso scopo, noi non ci si allontanerebbe certamente troppo dal vero.

Più difficile è invece il sapere qual significato si debba attribuire alle variazioni del tutto inverse a quelle ora prese in esame che intervengono nel 1° periodo dopo la tiroidectomia, quando il cane si nutre bene, lo stato convulsivo e dispnoico non è ancor sopraggiunto, quando il salasso che invocammo

a spiegarci in parte le alterazioni dei rapporti fra gli albuminoidi nel 2° periodo, non avrebbe qui altro valore che quello di aver reso forse un po' minore la diminuzione delle globuline e l'aumento delle serine, di aver tolto cicè un po' di evidenza al fatto che ci accingiamo a studiare. Non ci rimarrebbe perciò altro che mettere in relazione i fatti riscontrati subito dopo la tiroidectomia, prima che insorgano i fenomeni acuti o quando questi sono ancora in una fase ascendente, con la mancata funzione della ghiandola tiroide.

E se questo rapporto sussiste, quale significato dobbiamo attribuire a quei risultati?

***

È questo il momento di raccogliere fra le cognizioni che si hanno sulla fisiologia degli albuminoidi del sangue, quelle che ci riguardano più da vicino e di tentare una interpretazione il più possibilmente esatta dei fenomeni osservati.

La globulina (sostanza fibrinoplastica di *Schmidt*, paraglobulina di *Kühne*, sieroglobulina di *Hammarsten*) forma con la serina (siero-albumina di *Hammarsten*) il totale degli albuminoidi contenuti nel siero del sangue. Nè l'una nè l'altra di esse rappresentano [*Halliburton* (90)] delle unità semplici sì dal lato chimico che dal fisiologico.

La globulina fu creduta dallo *Schmidt* un prodotto di scomposizione dei globuli bianchi dopo l'uscita del sangue dai vasi; ma ora si ammette che solo una piccolissima parte di essa si origini a quel modo (*globulina cellulare*). Strettamente legata a questa, forse identica, è la *globulina secondaria* di *Hammarsten* che si produce per l'intervento della coagulazione dallo scomporsi della molecola del fibrinogeno; anche questa è contenuta nel siero in piccolissima quantità. Invece la maggior parte delle globuline preesiste nel plasma e non è l'effetto di alterazioni o di processi secondari (*globulina del plasma*).

A sua volta la serina mostra delle varietà le quali tengono sino ad ora più ai caratteri chimici che ai fisiologici di essa; infatti per mezzo della coagulazione frazionata col calore si può separarla in tre corpi albuminoidi i quali coagulano l'uno

(*varietà* α) a 73° C, l'altra (*varietà* β) a 77° C, la terza (*varietà* γ) a 84° C (*Halliburton*). Merita di esser ricordato, a significare che ciascuna di quelle varietà possiede anche un valore fisiologico a sè, come nel plasma degli animali a sangue caldo siano contenute tutte le tre varietà menzionate di serina (eccetto che nel cavallo, nel bue e nella pecora in cui si ha solo le β e γ) mentre negli animali a sangue freddo si trova solo la serina α.

Senza riportare le cifre ottenute da vari osservatori sui diversi animali, si può dire, in via generale, che in quelli a sangue caldo le serine sono contenute nel sangue in quantità maggiore che le globuline, e che negli animali a sangue freddo si verifica il contrario (*Halliburton*).

Quali sono le attribuzioni fisiologiche relative a quelle due sostanze albuminoidi?

Si ammette generalmente che le serine rappresentino l'albuminoide istiogenetico per eccellenza, l'elemento anabolico del plasma. Sembrerebbe per le esperienze di *Ott* (91) che quella parte di sostanze proteiche la quale non attraversa le pareti intestinali come peptone, ed è forse la maggiore, entri nel sangue come serina. Le ricerche poi della *Popoff* (92) e della *Brinck* (93), porterebbero ad ammettere che anche una parte dei peptoni assorbiti come tali si trasformasse in serina; ma ciò concorda poco col fatto dimostrato dal prof. *Fano* (94) che i peptoni introdotti nel sangue si trasformano in globuline. Questo è quanto si sa circa l'origine.

È stato dimostrato poi che nel digiuno la serina diminuisce più presto della globulina e torna ad aumentare quando si riconceda il vitto.

Il salasso pure, come ha dimostrato il dott. *Favilli* (95), rallentando l'attività dei processi di assimilazione porta ad una diminuzione delle serine. E lo stesso fatto si riscontra, secondo l'*Hoffmann* (96), il *Lecorchè* e *Talamon* (97) e il *Mya* e *Viglezio* (98), nelle più svariate forme di malattie, dove la nutrizione dell'organismo è evidentemente alterata. Le serine inoltre avrebbero la proprietà, che non possiedono nè gli altri albuminoidi nè il peptone, di ristabilire le pulsazioni del cuore di tartaruga o di rana quando siano arrestate (*Martius*, *Gaskell*).

Le globuline invece, secondo il concetto comune, sarebbero il resultato della disorganizzazione degli elementi morfologici dei tessuti, rappresenterebbero l'albuminoide di ritorno da questi al sangue, sarebbero insomma l'elemento catabolico del plasma. È per questo che si trovano aumentate in modo relativo nel digiuno [*Burckardt* (99), *Salvioli* (100)], in modo assoluto nelle malattie gravi (*Hoffmann*, *Lecorchè* e *Talamon*, *Mya* e *Viglezio*) e nel salasso (*Favilli*).

Ritornando per un momento alle proprietà chimiche, non sarà male inoltre il ricordare che l'alcool trasforma in parte le serine in globuline se la sua azione non si prolunga molto e se non si fa agire il calore [*Beaunis* (101)]; questo fatto tenderebbe a farci porre le globuline in dipendenza diretta dalle serine, il che non è in disaccordo con quanto abbiamo già veduto sulla fisiologia di quei due albuminoidi.

Applicando ora al caso nostro i concetti acquisiti, siamo in grado di spiegarci abbastanza bene, ritornando sugli argomenti che abbiamo già invocati, come avvenga che nel secondo periodo del decorso dei cani operati di tiroidectomia, quando gli effetti della inanizione, del salasso e del grave stato d'intossicazione si sommano, aumentino le globuline, diminuiscano le serine e si abbassi insieme a queste il quoziente albuminoideo.

Rimane da spiegare come nel periodo di tempo che succede tosto all'operazione, prima che esplodano i fenomeni gravi o quando questi sono ancora in una fase di ascesa, si possa avere un aumento delle serine con relativo aumento del quoziente ed una diminuzione delle globuline. L'accrescersi delle serine è verosimilmente in rapporto o con una più attiva produzione di esse o con una diminuzione di quegli intimi processi di scambio materiale che avvengono fra sangue e tessuti e che stanno in relazione con l'ufficio plastico o formativo di quell'albuminoide.

Ammesso che le serine abbiano origine dall'assorbimento intestinale non sapremmo trovare la cagione di una aumentata produzione di esse nelle condizioni di vita dei nostri cani, considerando che questi furono tenuti, prima e dopo operati, ad un regime alimentare uniforme per qualità e quantità di cibo. Siamo costretti perciò a supporre piuttosto che dopo l'eliminazione

della funzione tiroidea avvenga un rallentamento dei processi di assimilazione da parte dei tessuti per cui le serine, il *pabulum* nutritizio della cellula, pur essendo introdotte nell'organismo nella quantità consueta, circolino col sangue in maggior quantità perchè solo in piccola parte utilizzate. Quando poi sopravviene lo stato convulsivo, quando il cane più non si nutre e cessa con ciò l'introduzione delle serine, mentre forse se ne riattiva il consumo e d'altra parte i salassi ripetuti tendono a scaricarne il sangue, si capisce come allora la quantità di esse debba diminuire.

Come spiegare la diminuzione delle globuline nel primo periodo? A sua volta qui bisogna supporre od una diminuzione della produzione di esse od un aumento delle loro ulteriori trasformazioni. Su questa seconda parte della ipotesi le cognizioni fisiologiche ci sorreggono troppo poco per tentare anche il più prudente giudizio; d'altra parte ci sembra che se per un forte rallentamento delle correnti nutritizie del sangue ai tessuti è diminuita l'assimilazione delle serine, degli elementi formativi, ne dovrà venire come conseguenza anche un abbassamento nella intensità degli scambi di ritorno dai tessuti al sangue, e quindi sarà scemata la corrente delle globuline dai tessuti al sangue. Quando invece alla calma del 1° periodo subentra il quadro grave della forma morbosa che condurrà a morte l'animale, si capisce come debba pei processi disintegrativi che naturalmente succedono nei tessuti, specie nel muscolare e nel nervoso, aversi un aumento delle globuline; e che dissoluzione di materiali organizzati si abbia nel 2° periodo, ci viene abbastanza bene certificato dalla notevole diminuzione del peso degli animali operati.

Circa al totale degli albuminoidi poco abbiamo da dire; esso si mostrò sempre in diminuizione nel periodo terminale, in relazione al *deficit* che si stabiliva nel bilancio organico dei cani stiroidati; lo trovammo accresciuto una volta al 1° periodo (esperienza n. 3), in relazione ad un forte aumento di serine; non si può escludere però che alla variazione quantitativa abbia concorso anche un eventuale stato di concentrazione del plasma.

I fenomeni disintegrativi cui abbiamo ora accennato escirebbero però, pei loro effetti sul sangue, dalla cerchia dei fatti fisiologici, perchè i resultati che si sono ottenuti non collimano colle modificazioni degli albuminoidi del sangue riscontrati dopo un intenso lavoro muscolare dai professori *Fano* e *Baldi* (102).

A noi sembra dunque che nel 1° periodo del decorso dei cani operati di tiroidectomia abbiamo sotto gli occhi un episodio della eliminazione pura e semplice delle funzioni tiroidee, rappresentato da un rallentamento, da una paresi, se così si può dire, dei processi metabolici che intervengono tra sangue e tessuti; e crediamo anche che nel periodo secondo o terminale agli effetti dell'abolita funzione della tiroide in sè si sovrapponga, interferendo e complicando, una serie di fenomeni i quali prendono presto il sopravvento e sono capaci di determinare nel sangue, per loro proprio conto, delle alterazioni tali da porger nuovo aspetto ai fatti prima osservati.

C'è da domandarsi ora se negli animali in cui i fenomeni convulsivi e l'inanizione non sopravvengono, ma si ha la forma lenta, cronica, la cachessia strumipriva nel vero senso della parola, quelle condizioni dello scambio organico e conseguentemente quelle alterazioni del sangue che noi riscontrammo come un fuggevole episodio nel periodo primo dei fenomeni, si costituiscano a condizione durevole di cose e si possano invocare come causa dei fatti della cachessia strumipriva stessa.

Forse quei fatti potrebbero essere attribuiti ad un rallentamento nel metabolismo degli albuminoidi del sangue e più specialmente di quelli che direttamente servono alla nutrizione dei tessuti (la siero-albumina), rallentamento pel quale si arresterebbero nel sangue dei prodotti intermedi di una insufficiente metamorfosi regressiva che produrrebbero i sintomi della autointossicazione. Così si spiegherebbero la ritenzione di azoto nei cani stiroidati, osservata da *Dutto* e *Lo Monaco* (103), ed il fatto constatato dal prof. *Fano* che l'anemia rallenta od attenua moltissimo le conseguenze della estirpazione della tiroide. Infatti per l'anemia, come fu osservato dal *Favilli* aumentano nel sangue le globuline mentre diminuiscono le serine, provocando essa un cangiamento del quoziente albuminoideo completamente

opposto a quello osservato nei cani per la estirpazione della tiroide nel primo periodo.

È d'uopo confessare però che con tutto questo noi siamo ancor ben lontani dal poter risolvere il problema della funzione tiroidea; non è d'altra parte per sollevare direttamente il velo misterioso che avvolge la fisiologia di quell'organo che noi ci siamo accinti a queste ricerche. Tenendoci solo all'osservazione dei fatti, ritornando al principio che informava lo scopo delle nostre osservazioni, noi crediamo che i resultati leghino in modo ancora più stretto gli effetti della tiroidectomia ad un'alterazione della crasi sanguigna, ad un disturbo della nutrizione generale; ed al presente concetto, che ebbe origine e valida affermazione in questa Scuola di Fisiologia, noi ci crediamo non lievemente confortati anche dal significato ontogenetico della tiroide stessa.

All'illustre prof. Fano, che ci fu sempre largo di consiglio e di aiuto, le attestazioni della più sentita riconoscenza.

Firenze, 12 maggio 1895.

BIBLIOGRAFIA.

(1) Freund, Die Beziehungen der Schilddrüse zu sen weiblichen Geschlechtsargen. (Deut. Zeitschr. für Chirurgie, Bd. XVIII, pag. 214, 1883). — (2) Luschka, Die Anatomie des Menschen, I Bd., I Abth., S. 298. — (3) Schraeger, Fragmenta anatom. et physiolog., fasc. 1 (Lipsiae 1791). — (4) Liebermeister, Ueber eine besondere Ursache der Ohnmacht und über die Regulirung der Blutvertheilung nach der Körperstellung. (Vierteljahrschrift für die prakt. Heilkunde, 1864, S. 31). — (5) Gull, On a cretinoïd state supervening in adult life in women (Trans. of the Clinical Soc. of London, vol. VII, pag. 180). — (6) Ord, On Myxoedema (Med. Chir. Transact., vol. LXI, 1877). — (7) Reverdin, Du myxoedème par exstirpation de la thyroide (Revue méd. de la Suisse romande, vol. II, 1883). — (8) Kocher, Ueber Kropfexstirpation und ihre Folgen. (Archiv f. klinische Chirurgie, 1883, S. 254). — (9) Baumgaertner, Verhandlungen der deutsc. Gesellschaft f. Chirurgie, 13 Kong., Berlin 1884. (In Archiv f. klin. Chirurgie, XXXI Bd., Heft. 1, 1884, S. 119). — (10) Pietrzikowski, Beiträge zur Kropfexstirpation nebst Beiträgen zur Cachessia strumipriva. (Prager

med. Wochenschrift, 1885, Nr. 1, S. 5). — (11) MUNK, Untersuchungen über die Schilddrüse. (Sitzungsberichte der Königl. Preuss. Akademie der Wissenschaften, XI, 20 Oct. 1887). — (12) DROBNICK. Experimentelle Untersuchungen über die Folgen der Exstirpation der Schilddrüse. (Archiv für experiment. Pathol. und Pharm., XXV Bd., 2 Heft.). — (13) UGHETTI e DI MATTEI, Sulla spleno-tiroidectomia nel cane e nel coniglio (Archivio per le Scienze Mediche, vol. IX, n. 11). — (14) ALBERTONI e TIZZONI, Sugli effetti dell'estirpazione della tiroide. (Arch. per le Scienze Mediche, vol. X, fasc. 1, n. 2). — (15) FUHR, Die Exstirpation der Schilddrüse. (Archiv für experim. Path. u. Pharm., 1886, Bd. XXI, S. 387). — (16) FANO e ZANDA, Contributo alla fisiologia del corpo tiroide. (Arch. per le Scienze Mediche, vol. XIII, n. 17, 1889, pag. 866). — (17) ARTHAUD ET MAGON, Innocuité de l'ablation du corps thyroïde etc. (Compte rendu de la Soc. de Biologie, Série IX, T. III, pag. 548, 1891). — (18) VASSALE, Intorno agli effetti dell' iniezione intravenosa del succo di tiroide nei cani operati di estirpazione della tiroide. (Rivista sper. di Freniatria e Med. legale, vol. XVI, fasc. IV, 1890). — (19) FANO, Sulla funzione e sui rapporti funzionali del corpo tiroide. (Rivista Clinica, fasc. III, 1893). — (20) SCHIFF, Résumé d'une série d'expériences sur les effets de l'ablation des corps thyroïdes. (Revue méd. de la Suisse romande, n. 2, 1884). — (21) BIONDI, Contribution à l'étude de la glande thyreoïde. (Arch. Ital. de Biologie, vol. XVII, pag. 475, 1892). — (22) LANGENDORF, citato nel « *Vassale e Brazzà* », Nuovo metodo per la dimostrazione della sostanza colloide nei vasi linfatici della tiroide. (Riv. sperim. di Freniatria e Med. legale, 1894, vol. XX, fasc. I. pag. 66). — (23) VASSALE, Intorno agli effetti dell'iniezione intravenosa di succo di tiroide nei cani operati di estirpazione della tiroide. (Rivista sperim. di Freniatria e Med. legale, vol. XVI, fasc. IV, 1890) — (24) GLEY, Note preliminaire sur les effets physiologiques du suc de diverses glandes et en particulier du suc extrait de la glande thyroïde. (Compt. rend. de la Soc. de Biologie, vol. XIII, n. 13, pag. 250, 1891). — (25) PISENTI E VIOLA, Beitrag zur normalen und pathologischen Histologie der Hypophyse und bezüglich der Verhältnisse zwischen Hirnanhang und Schilddrüse (Centralblatt f. d. med. Wissenschaft, n. 25-26, 1890).— (26) FENWICH, citato nella Riforma Medica del 1894, vol. III, pag. 639. — (27) FOX (Brit. Med. Journ., oct. 1892, pag. 401). — (28) LAACHE, Ueber Myxoedema und dessen Behandlung etc. (Deutsch. med. Wochenschr., n. 11, 1892). — (29) DAVIES, (The Lancet, 4 febbraio 1893). — (30) HERTIG (Wiener med. Blätter, n. 43, 1891). — (31) BOUCHARD (Progrès Médical, sett. 1892). — (32) MENDEL (Deutsche med. Wochenschr., n. 2, 1892). — (33) SANQUIRICO E CANALIS, Sull' estirpazione del corpo tiroide. (Arch. per le Scienze mediche, vol. VIII, n. 10, pag. 215, 1884). — (34) ROGOWITSCH, Zur Physiologie der Schilddrüse. (Centralblatt f. deuts. med. Wissensch., n. 30, 1886). — ID. Sur les effets de l'ablation du corps thyroïde chez les animaux. (Arch. de Physiol. norm. et Pathol., 1888. pag. 419). — (35) CARLE. Ueber die Exstirpation

der Schilddrüse. (Centralbl. f. Physiol., 1888, n. 9). — (36) EWALD, Versuche über die Function der Thyroidea des Hundes. (Berliner klin. Wochenschrift, 1887, n. 11). — ID., Weitere Versuche über die Function der Thyroidea. (Berl. klin. Wochenschr., 1889, n. 15). — (37) ZESAS, Ueber den physiologischen Zusammenhang zwischen Milz und Schilddrüse. (Archiv f. klin. Chirurgie, XXVIII Bd., 2 Helft., pag. 815). — ID., Ist die Entfernung der Schilddrüse ein physiologisch erlaubter Act? (Ibid., XXX Bd., S. 395, 1884). — (38) TIEDEMANN, citato da *Tizzoni*, Splenectomia nel coniglio. (Arch. per le Scienze Mediche, vol. VIII, n. 13, pag. 257, 1884). — (39) BERTHELOT, citato da *Albertoni e Tizzoni*, Sugli effetti della estirpazione della tiroide. (Arch. p. le Scienze Mediche, vol. X, 1886). — (40) BRUNS, Ueber den gegenwärtigen Stand der Kropfbehandlung. (Sammlung klin. Vorträge, n. 244). — (41) COLZI, Sull' estirpazione della tiroide, *Comunicazione preventiva*. (Lo Sperimentale, luglio 1884, pag. 36). — (42) HASKOVEC, Note sur l'examen microscopique des organes de trois lapins morts de cachexie thyreoprive. (Compt. rend. de la Soc. de Biologie, 22 mars 1895). — (43). RICOU ET HOFRICHTER, Mémoire sur l'anatomie et la physiologie du corps thyroïde et de la rate. (Mém. de Méd. et de Chir. milit., juillet 1870). — (44) LOMBARD, Sur les fonctions du corps thyroïde d'après des documents récents. (Rev. méd. de la Suisse romande, nov. 1883). — (45) MICHAELSEN, Ueber den Einfluss der Schilddrüse auf den Gaswechsel bei Katzen. (Archiv f. die gesammte Physiologie, XLV, S. 622). — (46) LOCKART GIBSON. (Journal of Anatomy and Physiologie, luglio 1886). — (47) CREDÉ, Ueber die Exstirpation der kranken Milz am Menschen. (Arch. f. klin. Chirurgie, Bd. XXVIII, S. 481). — (48) ZANDA. Sul rapporto funzionale tra milza e tiroide. (Lo Sperimentale, Memorie originali, anno XLVII, pag. 14, 1893). — (49) TAUBER, Zur Frage nach der physiologischen Beziehung der Schilddrüse zur Milz. (Arch. f. path. Anat. und Physiol., XCVI, H. 1, S. 29, 1884).— (50) VASSALE E DI BRAZZÀ, Sulla spleno-tiroidectomia nel cane e nel gatto. (Riv. sperim. di Freniatria e Med. legale, vol. XIX, pag. 378, 1893). — (51) STIEDA, Ueber das Verhalten der Hypophyse der Kaninchens nach Entfernung der Schilddrüse. (Beiträge zur pathologischen Anatomie u. allgemeinen Pathologie, LXX Bd., IV Hft., 1890). — (52) HOFMEISTER. (Fortschr. der Medicine, 15 Febr. 1892, Bd. X, pag. 121). — (53) GLEY, Remarques sur quelques travaux récents concernant la physiologie de la glande thyroïde. (Arch. de Physiol., oct. 1892). — (54) TIZZONI E CENTANNI, Sugli effetti remoti della tiroidectomia nel cane. (Archiv. per le Scienze Mediche, vol. XIV, pag. 315, 1890). — (55) SCHÖNEMANN, Hypophysis und Thyroïdea. (Virch. Arch., Bd. CXXIX, Hft. 2). — (56) VASSALE E SACCHI, Ulteriori esperienze sulla ghiandola pituitaria. (Riv. sperim. di Freniatria e Med. leg., vol. XX, fasc. I, 1894). — (57) BUSCH, cit. in *Tizzoni e Centanni*, Sugli effetti remoti della tiroidectomia nel cane. (Arch. per le Scienze Mediche, vol. XIV, 1890). — (58) MADELUNG, Anatomisches und Chirurgisches über

die Glandula thyroidea accessoria. (Arch. f. klinische Chirurgie, Bd. XXIV, S. 71, 1879). — (59) ZUCHERKANDL, Ueber eine bisher noch nicht beschriebene Drüse in der Regio Suprahyoidea. (Stuttgart 1879). — (60) KADYI, Ueber accessorische Schilddrüsenläppchen in der Zungenbeingegend. (Archiv für Anatomie und Physiologie, aut. Abtheilung 1879, S. 312). — (61) WÖLFLER, Ueber die Entwickelung und den Ban der Schilddrüse. (Wiener medic. Wochenschr., n. 8, 1879). — (62) WAGNER. (Wien. med. Blätter, 1884, n. 25). — (63) PIANA, Delle tiroidi aortiche nei cani. (Gazz. degli Ospedali, 1886, n. 42, pag. 331). — (64) CARLE, Ueber die Exstirpation der Schilddrüse. (Centralblatt f. Physiol., n. 9, 1888). — (65) FUHR, Experimentelle Untersuchungen über die Folgen der Exstirpation der Schilddrüse. (Arch. f. experim. Pathol. und Pharm., 1889). — (66) GLEY, Glande et glandules thyroïdes du chien. (Compt. rend. de la Soc. de Biol., 1893, pag. 217). — GLEY ET PHISALIX, Sur la nature des glandules thyroïdiennes du chien. (Id., pag. 219). — GLEY, Nouvelle preuve de l'importance fonctionnelle des glandules thyroïdiennes. (Id., pag. 396). — (67) CHRISTIANI, Des glandes thyroïdiennes accessoires chez le souris et le campagnol. (Arch. de Physiol. norm. et pathol., Sér. V, T. IV, pag. 219). — (68) SANDSTRÖM, cit. da Gley e Moussu (vedi Compt. rend. de la Soc. de Biol., 1893, pag. 217, 380 e 394). — (69) MOUSSU, Sur la fonction thyroïdienne. (Comp. rend. de la Société de Biologie, 1893, pag. 380 e 395). — (70) GLEY ET NICOLAS, Premiers résultats des recherches sur les modifications histologiques des glandes thyroïdiennes après la thyroïdectomie. (Compt. rend. de la Soc. de Biol., Séance du 23 mars 1895). — (71) CANNIZZARO, Sulla funzione della ghiandola tiroide. (Boll. dell'Accad. Gioenia di Scienze naturali in Catania, fasc. XXI, 21 giugno 1891). — (72) GLEY, Sur les fonctions du corps thyroïde. (Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1891, pag. 841). — (73) ALONZO, Sulla fisiologia della ghiandola tiroide. (Sicilia Medica, anno II, fasc. X e XI). — (74) GLEY, Sur la toxicité des urines des chiens thyroïdectomisés. (Compt. rend. de la Soc. de Biologie, 1891, pag. 366). — (75) LAULANIÉ, Sur la toxicité urinaire après la thyroïdectomie double chez le chien. (Compt. rend. de la Soc. de Biol., 1894, pag. 187). — (76) MASOIN, Influence de l'extirpation du corps thyroïde sur la toxicité urinaire. (Id , pag. 105). — (77) CODEAC ET GUINARD, Contribution à l'étude de quelques modifications fonctionnelles relevées chez les animaux éthyroïdés. (Id., pag. 509). — (78) VASSALE E ROSSI, Sulla tossicità del succo muscolare negli animali stiroidati. (Riv. speriment. di Freniatria e Med. leg., vol. XIX, pag. 403, 1893). — (79) WYSS, Ueber die Bedeutung der Schilddrüse. (Correspondenz-Blatt für schweizer Aertzte, n. 6, pag. 175, 1889). — (80) HORSLEY, On the fonctions of thyr. glande. (Brit. Med. Journ., 1885. Proced. of the roy. Soc. of London, XXXV e XXXVI, 1885-1886). — (81) WEISS, citato da Horsley, Brit. Med. Journ., 30 genn., 6 febbr. 1892. — (82) KOPP, Veränder in Nervensystem besonders in periph. Nerven des Hundes nach Exstirpation der Schilddrüse. (Virchow's

Archiv, Bd. CXXVIII, H. 2, 1892). — (83) LANGHAUS, Ueber Veränderungen in den periph. Nerven bei Kachexia thyreopriva des Menschen und Affen, sowie bei Kretinismus. (Ibid., H. 2-3, 1892). — (84) CAPOBIANCO, Sur les fines altérations des centres nerveux et des racines spinales par suite de la thyroïdectomie. (Arch. Ital. de Biolog., 1892, pag. 306. — (85) PISENTI, Di una lesione del sistema nervoso centrale negli animali stiroidati. (Lavori dell'Ist. Anat.-Patol. dell'Univ. di Perugia, vol. III, 1892-93). — (86) LUPÒ, Contribuzione alla istologia della tiroide e alla tiroidectomia. (Progresso Medico, 1888). — (87) SGOBBO E LAMARI, Sulla funzione della ghiandola tiroide. (Riv. Clin. e Terap., an. XIV, n. 8, 1892). — (88). BOTTAZZI, La resistenza dei globuli rossi del sangue di animali operati di tiroidectomia. (Lo Sperimentale. vol. XLVIII, Sezione Biol., fasc. II, 1894). — (89) OLOF HAMMARSTEN, Ueber das Paraglobulin. (Pflüger's Arch. f. Physiologie, 1878). — * ID., On the blood proteids of certain lower vertebrata. (Journ. of Physiol., VII, 324-326; e in Jahresberichte der Anatomie und Physiol., XV, 1886). — (90) HALLIBURTON, Lehrbuch der chemischen Physiologie und Patholog., Heidelberg, 1893, S. 248).* — (91) OTT, Ueber die Bildung von Serumalbumin in Magen, und über die Fähigkeit der Milch etc. (Du Bois Reimond's Archiv, 1883). — (92) NADINE POPOFF, Ueber die Bildung von Serumalbumin in Darmkanal. (Zeitschrift f. Biologie, VIII, 1888). — (93) JULIA RINCK, Ueber synthetische Wirckung lebender Zellen. (Id., VII, 1888). — (94) FANO, Il peptone ed il triptone nel sangue e nella linfa. (Lo Sperimentale, 1882). — (95) FAVILLI, Gli albuminoidi del sangue nell'anemia. (Arch. per le Scienze Mediche, vol. XIII, pag. 415, 1889). — (96) HOFFMANN, Globulin bestimmung in der Ascitisflussigkeit. (Arch. f. experim. Pathol., XVI, pag. 133). — (97) LECORCHÉ ET TALAMON. Traité de l'albuminurie, pag. 535). — (98) MYA E VIGLEZIO, Ricerche quantitative sulle sostanze albuminose del siero dei trasudati ed essudati e del siero sanguigno in varie malattie. (Arch. Ital. di Clin. Med., n. 16, an. 1889). — (99) BURCKARDT, citato in *Favilli*, Gli albuminoidi ecc. (Vedi sopra). — (100) SALVIOLI, Die Gerinnbaren Eiweistoffe in Blutserum und in der Limphe des Hundes. (Du Bois Reymond's Archiv, 1881). — (101) BEAUNIS, Nouveaux éléments de Physiol. humaine, troisième édition, 1888, pag. 167. — (102) FANO E BALDI, Gli albuminoidi della linfa e del sangue nel lavoro muscolare. (Lo Sperimentale, 1883). — (103) DUTTO E LO MONACO, Alcune ricerche sul metabolismo dei cani privati delle tiroidi. (Rendiconti della R. Accad. dei Lincei, vol. IV, 1° sem., fasc. XI, 1895).

R. Istituto di Studi Superiori in Firenze.
(Laboratorio di patologia generale diretto dal Prof. A. Lustig.)

INFLUENZA DELLE ALTERAZIONI DEL SISTEMA NERVOSO

SULLA LOCALIZZAZIONE E SUL DECORSO DEI PROCESSI INFETTIVI

RICERCHE SPERIMENTALI

DI

A. TRAMBUSTI E **C. COMBA**

Aiuto e libero docente di patologia generale. Assistente alla cattedra di pediatria.

L' influenza che il sistema nervoso può avere sulla localizzazione e sul decorso di un processo infettivo, è ancora discussa.

Così mentre alcuni credono che un processo infettivo o non attecchisce o guarisce più presto in un tessuto in cui si sia determinata una lesione nervosa, specialmente se in seguito a questa lesione si determina una paralisi vasomotoria, altri invece sostengono che questa stessa lesione favorisce la localizzazione e ritarda la guarigione.

Questa divergenza di opinioni ha dato luogo a una serie di ricerche sperimentali delle quali riassumeremo brevemente i risultati.

Charrin e Ruffer (3) iniettarono il bacillo piocianico in dosi non mortali negli arti posteriori di cavie a cui erano stati precedentemente sezionati o uno o ambedue gli sciatici. Essi trovarono che il taglio di questi nervi nella maggior parte dei casi favoriva l' infezione locale.

De Paolis (5) ha studiato l' influenza della paralisi vasomotoria sull' infiammazione determinata per mezzo dello streptococco dell'eresipela e per mezzo dello stafilococco piogeno aureo.

Egli studiò lo svolgimento dei processi infiammatori provocati da questi microrganismi sugli orecchi di conigli a cui aveva precedentemente estirpato il ganglio cervicale superiore di un lato.

Egli trovò che nel lato operato il processo infiammatorio infettivo appariva più presto e si svolgeva in un tempo più breve che dal lato non operato e decorreva con una intensità maggiore.

De Paolis trovò anche che per azione della paralisi vasomotoria in un orecchio in cui il processo eresipelatoso è in pieno sviluppo, questo si risolve in un tempo più breve che dal lato non operato.

Le esperienze sull'azione della paralisi vasomotoria nell'infiammazione eresipelatosa furono proseguite da Roger (13). Questo autore inoculando negli orecchi di un coniglio e in punti simmetrici, quantità uguali di cultura in brodo di streptococco dell'eresipela e estirpando subito dopo il ganglio cervicale superiore di un lato, potè provare che la paralisi vasomotoria favorisce sempre in principio la reazione locale, ma dopo 3 o 4 giorni si ha una diminuzione nell'intensità del processo infiammatorio, il quale all'ottavo giorno si può dire del tutto scomparso mentre esso perdura ancora e con grave intensità nell'orecchio del lato non operato. Secondo questo autore, i resultati delle cui esperienze collimano quasi intieramente con quelli di De Paolis, la paralisi vasomotoria aumenterebbe la resistenza all'infezione eresipelatosa.

Dache e Malvoz (4) si proposero di ricercare se nell'infezione, l'aumento di reazione locale prodotta da recisione di nervi avesse una parte nella protezione dell'organismo contro l'invasione di certi microrganismi patogeni. Sperimentarono su conigli a cui era stato sezionato lo sciatico e su conigli normali. Essi trovarono che mentre i conigli normali per lo più muoiono in seguito ad inoculazione del vaccino carbonchioso, i conigli operati e inoculati con lo stesso vaccino negli arti posteriori resistevano alla infezione, pur manifestando una intensa reazione locale (edema, ingrossamento dei gangli linfatici inguinali). Inoculando culture virulente di carbonchio tanto a

conigli normali quanto a conigli operati di escisione dello sciatico, essi trovarono che questi ultimi morivano solo dopo 5 o 6 giorni con intensa reazione locale, mentre i primi morivano già dopo 18 a 20 ore.

Finalmente dietro inoculazione di carbonchio virulento negli arti posteriori di conigli con sciatico esciso e vaccinati ebbero solo tre morti su 15 animali.

Ochotine (11) riprendendo lo studio della questione ha esperimentato collo streptococco dell' eresipela su gli orecchi di conigli perfettamente normali e di conigli operati di estirpazione del ganglio cervicale superiore. L' iniezione della cultura in brodo dello streptococco della eresipela, alla dose di 0,1 a 0,5 cmc. veniva fatta in alcuni casi immediatamente dopo l' atto operativo, in altri casi solo 24 ore dopo

Le conclusioni di Ochotine sono le seguenti: 1° Nell' evoluzione della infiammazione eresipelatosa la recettività e l' immunità individuale dei conigli ha maggiore importanza che la paralisi vasomotrice. 2° L' infiammazione eresipelatosa nell' orecchio anemico è più benigna sotto tutti i punti: è meno intensa e di più breve durata che negli orecchi iperemici e normali: si sviluppa anche più lentamente. 3° Nell' orecchio iperemico l' infiammazione eresipelatosa ha un corso meno favorevole che nell' orecchio normale. Tale differenza però non è così evidente come quella che si trova fra orecchio anemico e orecchio iperemico. Essa prova però che la paralisi vasomotoria esalta il processo infiammatorio anzichè attenuarlo.

Poco dopo le ricerche di Ochotine, Frenkel (6) studiò l' infezione carbonchiosa nell' orecchio dei conigli dopo il taglio del simpatico cervicale e dei nervi sensitivi. Secondo questo Autore la paralisi vasomotoria ritarda la morte degli animali, e quest' azione è tanto più energica quanto più l' inoculazione è vicina all' atto operatorio. Parrebbe invece che la sezione dei nervi sensitivi avesse per conseguenza di accelerare l' infezione carbonchiosa.

Secondo Frenkel poi le variazioni di virulenza delle culture ed il grado di recettività individuale nella stessa specie, lo stato di salute o di malattia dell'animale in esperimento,

avrebbero una influenza più marcata sullo sviluppo della infiammazione, che il sistema nervoso.

Più recentemente Pellizzi (12) ha studiato l'influenza della paralisi vasomotoria e del taglio dei nervi sensitivi sullo sviluppo dell'infiammazione prodotta da uno streptococco che egli isolò in 5 casi di otoematoma dei pazzi e che sarebbe molto affine per caratteri morfologici e biologici allo streptococco dell'eresipela.

Egli fece le sue esperienze su 12 conigli, in 4 dei quali aveva praticato il taglio del simpatico al collo, estirpandone un tratto di un centimetro circa, mentre in altri 4 aveva reciso i due nervi sensitivi anteriore e posteriore dell'orecchio destro.

Dalle ricerche di Pellizzi risulta che il taglio del simpatico al collo rende meno gravi, anzi quasi nulli, gli effetti della inoculazione nell'orecchio dello streptococco da lui isolato. Invece pel taglio dei nervi sensitivi questi effetti vengono aggravati.

L'ultimo lavoro sull'argomento, è, per quanto ci consta, quello di Giuffrè e Pollaci (7). Questi autori concludono dalle loro numerose ricerche che la paralisi vasomotoria abolisce negli animali la refrattarietà verso un dato agente infettivo.

*
* *

Parve a noi, in questa discrepanza di opinioni, che valesse la pena di ripetere qualche ricerca, per portare un contributo alla soluzione di questa questione.

Noi abbiamo voluto stabilire quale fosse l'azione di una lesione nervosa, capace di determinare anche una paralisi vasomotoria, nella localizzazione e nel decorso di un dato processo infettivo in organi parenchimali, a differenza, degli autori che abbiamo sopra citati, i quali si occuparono invece della localizzazione e del decorso del processo infettivo nel cellulare sottocutaneo.

Abbiamo scelto, fra i vari organi, il rene.

Di ricerche sperimentali che mettano in relazione i disturbi di innervazione del rene colla localizzazione di un processo infettivo in questo organo non esistono che quelle di Antonelli (1), il quale in un suo studio sulle nefriti sperimentali asserisce che

« i disturbi di mancata innervazione nel rene non producono punto una predisposizione al localizzarsi dei virus nell' organo paralizzato. »

***

Nelle nostre ricerche per le quali abbiamo adoperato dei conigli grossi e robusti, non ci parve di dover seguire il metodo tenuto da Antonelli per produrre la lesione nervosa capace di determinare la paralisi vasomotoria dell'organo.

Egli infatti parla di recisione del *nervo del rene* e per praticare questa recisione « scoperta l'arteria emulgente lo andava a rintracciare intorno ad essa, lo isolava e tagliava esaminando lì per lì al microscopio se il sottile filamento era realmente un nervo od una briglia di connettivo; dopo questa prova e la riprova di vedere l'arteria renale farsi a rosario e la sostanza del rene farsi di un colore più rosso, rimetteva il rene nella cavità addominale e ricuciva la ferita. »

Ora un vero e proprio *nervo renale* al quale l' autore sopra citato accenna, per quanto ci consta, non esiste.

Secondo Kölliker (9) i nervi che si distribuiscono al rene provengono dal plesso celiaco, sono abbastanza numerosi e seguono l' arteria renale formando un intreccio fittissimo intorno ad essa: formano qualche piccolo nodo all'ilo e seguono poi i vasi fino all' arteria interlobulare senza che si sappia dove vadano a terminare.

Secondo Schäfer (14) i nervi che vanno al rene provengono direttamente dal plesso renale e dal piccolo nervo simpatico e contengono fibre che provengono dal simpatico e dal sistema cerebro-spinale.

Secondo Sehrwald (15) i nervi vasomotori del rene provenienti dalla sostanza grigia del cervello, dopo essere passati per il peduncolo cerebrale e in parte pel cervelletto, guadagnano i centri del midollo allungato discendono nel midollo spinale per i cordoni laterali; ricevono fibre dai centri midollari delle corna anteriori ed escono per le radici anteriori del 7° cervicale al 12° dorsale. Essi guadagnano il simpatico e traversano i plessi celiaco e renale.

Nei conigli, che sono gli animali sui quali noi abbiamo

sperimentato, Krause (8) descrive un plesso renale, il quale si troverebbe fra l' arteria e la vena renale e dietro ambedue e riceve il ramo posteriore del nervo splacnico.

L' arteria renale poi ha un plesso nervoso simpatico i cui rami decorrono pure nell' avventizia della vena renale. Tra l'arteria e la vena renale stanno dei ramoscelli dei nervi renali propri (nervi secretori del rene).

Dalle brevi cognizioni anatomiche sopra esposte apparisce chiaro, come per la disposizione a rete delle fibre del simpatico le quali abbracciano tanto l' arteria che la vena renale decorrendo nella loro avventizia e per il numero mal definito dei nervi renali propri (cosidetti nervi secretori), sia difficile di portare una lesione ben determinata sull' apparecchio di innervazione renale.

Ci parve quindi metodo più esatto quello di portare queste lesioni nervose direttamente sul plesso celiaco, dal quale deriva gran parte del plesso renale, tanto più che per lavori precedenti (10) (16) si sa che le alterazioni specialmente nel rene in seguito a lesioni di quel plesso sono sempre costanti.

Dopo alcune prove, invece di estirpare il plesso celiaco in totalità, ci limitammo a estirpare solamente il ganglio celiaco inferiore che, come è noto, si trova subito al disotto dell' arteria mesenterica.

L' estirpazione del ganglio celiaco inferiore mentre dà luogo a gravi alterazioni dell' apparecchio renale, permette di tenere gli animali in vita per un tempo più lungo di quello che non è per l' estirpazione di tutto il plesso celiaco.

Il processo operatorio che abbiamo tenuto è quello descritto da Lustig (10) nelle sue ricerche sugli effetti dell' estirpazione del plesso celiaco.

Il ganglio estirpato fu esaminato tutte le volte al microscopio.

Dopo un periodo più o meno lungo dall' atto operatorio (da 24 ore a 15 giorni) si iniettavano nella vena marginale dell' orecchio dell' animale delle quantità variabili di culture in brodo di *streptococco dell' eresipela* o di *stafilococco piogeno aureo.*

Si ebbe anche la cura di far passare la cultura in brodo attra-

verso un filtro di carta sterilizzato per evitare i piccoli fiocchi di albuminoidi coagulati, che si trovano spesso nel brodo e che iniettati sarebbero stati tanti piccoli emboli portatori della infezione.

Gli esperimenti furono fatti sopra 12 conigli. Cinque (di cui due controlli) furono infettati collo streptococco dell'eresipela e sette (di cui due controlli) collc stafilococco piogeno aureo.

Di questi animali 11 morirono spontaneamente in un periodo di tempo variabile da 2 a 28 giorni dall'iniezione delle brodoculture; uno fu ucciso 6 giorni dopo l'iniezione.

Gli organi principali furono fissati in alcool assoluto o nel liquido di Flemming per l'esame istologico.

La colorazione fu fatta col metodo del Gram colla safranina, col carminio alluminato e eosina, coll'ematossilina e eosina, col metodo di Martinotti e col metodo di Flemming per i pezzi fissati in Flemming.

Esperienze con lo streptococco dell'eresipela.

Esperimento I. — Il 9 febbraio si opera un grosso coniglio di estirpazione del ganglio celiaco inferiore. Il 13 febbraio si inoculano nella vena marginale dell'orecchio sinistro 4 cc. di cultura in brodo di streptococco dell'eresipela, vecchia di 24 ore.

Il 17 febbraio alle 8 della mattina si trova morto l'animale.

Necroscopia. — Ferita addominale suppurata. Cuore di volume normale: nessuna alterazione macroscopica sul pericardio, nel miocardio e sull'endocardio. Pleure e polmoni sani. Leggiera stasi nel fegato. Milza lievemente aumentata di volume. Intestini anemici: leggiera enterite del crasso. Il rene sinistro è molto più grosso che il destro: la sostanza corticale è aumentata di volume; è molto arrossata la zona limitante fra la corticale e la sostanza midollare. Nel rene destro, tranne un leggiero grado di stasi, non si nota nulla di speciale.

Esame istologico. — *Reni.* — Nei tagli colorati col carminio alluminato e col metodo del Gram si scorgono i grossi rami venosi della zona intermedia fra la sostanza corticale e la midollare completamente chiusi da trombi micotici, i quali si estendono tanto nelle venule rette midollari, quanto nelle venule che scorrono nella sostanza corticale. La stessa infiltrazione micotica si estende pure ai capillari del parenchima renale, specialmente nella regione corticale dove i tubuli si trovano circondati da capillari ripieni di microorganismi, cosicchè in alcuni punti

per la colorazione dovuta al metodo del Gram si ha l'aspetto di una vera infezione capillare.

I glomeruli sono liberi da microorganismi. Le arterie presentano una intensa infiltrazione parvicellulare dell'avventizia.

La periarterite si estende a tutte quante le diramazioni arteriose del parenchima renale.

Nei preparati fissati in alcool assoluto e trattati col metodo del Martinotti, si possono scorgere nelle vene e specialmente in prossimità dei trombi parassitari molti leucociti, in cui la cromatina del nucleo accenna evidentemente ad una scissione per mitosi.

Rispetto all'epitelio dei tubuli renali le alterazioni sono in parte quelle ormai note, che si riscontrano nel rene in seguito all'estirpazione del plesso celiaco.

Diciamo in parte, perchè in alcuni punti le lesioni sono molto maggiori che quelle che si riscontrano per la semplice estirpazione del plesso celiaco. Le zone maggiormente alterate sono quelle che si ritrovano in prossimità dei vasi più fortemente trombosati dai microorganismi. In esse l'epitelio tubulare si può dire completamente distrutto, le cellule, in generale, non presentano più alcuna traccia di nucleo, ed i pochi nuclei rimasti non assumono più la sostanza colorante. In questi tubuli il detrito cellulare dà luogo alla formazione di cilindri granulosi i quali in qualche punto presentano l'aspetto di veri cilindri parassitari per la presenza di innumerevoli microorganismi. In altri punti la necrosi da coagulazione, che si riscontra nei tubuli contorti anche per il solo fatto dell'estirpazione del plesso celiaco, è aumentata.

Nel *fegato* non si osserva nessun fatto che accenni ad un processo infiammatorio.

Nella *milza* si trova stasi ed ipertrofia dei follicoli del Malpighi: nessuna traccia di microorganismi.

Esperimento II. — Il 15 febbraio si estirpa il ganglio celiaco inferiore ad un coniglio di media grossezza.

Il 19 febbraio si inoculano nella vena marginale dell'orecchio dell'animale 4 cc. di cultura in brodo di streptococco dell'eresipela.

Il 22 febbraio, al mattino, l'animale si trova morto. Fatta la *necroscopia* non si trova niente di notevole nel cuore, nei polmoni, nella milza, negli intestini, nel sistema nervoso centrale. Nel fegato si nota una leggera stasi.

I reni sono pallidi: la sostanza corticale è un po'aumentata di spessore: in essa si notano delle strie biancastre che sembrano seguire la direzione dei vasi e che si prolungano nella sostanza midollare. Raschiando colla punta del coltello su queste strie, si ricava un liquido di aspetto purulento.

Esame istologico. — Nei *reni* si trovano localizzazioni parassitarie nella regione midollare. Queste localizzazioni sono rappresentate da nu-

merosi ed estesi trombi micotici che hanno la direzione dei vasi retti, che sono circondati da una intensa infiltrazione parvicellulare. Nei tubuli retti si trovano cilindri parassitari. Intorno a questi focolai micotici si trova una profonda alterazione del parenchima renale, rappresentata da una avanzata necrobiosi degli epiteli tubulari. Qualche volta vari trombi micotici si trovano a confluire insieme ed a determinare un vero e proprio ascesso.

Nel *fegato* si nota una leggerissima stasi: nessun accenno ad alcun processo infiammatorio.

Esperimento III. — Il 27 febbraio si procede all'estirpazione del ganglio celiaco inferiore ad un coniglio del peso di gr. 2020.

Il 9 marzo si inoculano nella vena marginale dell'orecchio 2 cc. di cultura in brodo di streptococco dell'eresipela.

Il 12 marzo si fa una nuova iniezione di 2 cc.

Il 15 marzo si uccide l'animale.

Necroscopia. — Reni di volume normale: la sostanza corticale è pallida, giallognola, finamente granulosa sulla superficie di taglio: la zona limitante fra la sostanza corticale e la midollare è colorita intensamente in rosso scuro. Leggera stasi nel fegato. Milza aumentata di volume. Niente di notevole negli altri organi.

Esame istologico. — Nei *reni* si nota una leggera infiltrazione parvicellulare, peritubulare tanto nella sostanza corticale, quanto nella midollare: nessuna localizzazione micotica.

Niente di notevole nel *fegato.*

Nella *milza* stasi e ipertrofia dei follicoli del Malpighi.

Controllo I. — Il 13 febbraio si fa ad un coniglio del peso di gr. 1750 una iniezione intravenosa di 4 cc. della cultura in brodo di streptococco dell'eresipela, iniettata al coniglio dell'Esperimento I.

Il 18 febbraio al mattino si trova morto l'animale.

Necroscopia. — Nei reni non si avverte che un leggero grado di iperemia. Stasi nel fegato. Milza aumentata di volume. Niente di notevole negli altri organi.

Esame istologico. — Nei *reni* si trova una leggera stasi: rigonfiamento torbido degli epitelii dei tubuli contorti: nessuna infiltrazione parvicellulare: nessuna localizzazione parassitaria.

Nel *fegato* stasi leggera. Nella *milza* ipertrofia dei follicoli linfatici: stasi.

Controllo II. — Il 19 febbraio si inoculano nella vena marginale dell'orecchio di un coniglio (pèso gr. 1940) 4 cc. della cultura in brodo di streptococco dell'eresipela, iniettata al coniglio dell'Esperimento II.

Alle 8 ant. del 24 febbraio si trova morto l'animale.

Necroscopia. — Non si trova alcuna lesione macroscopicamente apprezzabile nei reni. La milza è leggermente aumentata di volume: la sua consistenza è diminuita. Niente di notevole negli altri organi.

Esame istologico. — Nei *reni*, tolto un leggero grado di rigonfiamento torbido negli epiteli dei tubuli contorti, non si trova nulla di speciale.

Nella *milza* si ha stasi e ipertrofia dei follicoli del Malpighi.

Esperienze con lo stafilococco piogeno aureo.

Esperimento I. — Il 22 febbraio si estirpa il ganglio celiaco inferiore ad un coniglio che pesa gr. 1770.

Il 9 marzo si inoculano nella vena laterale dell'orecchio 2 cc. di cultura in brodo di stafilococco piogeno aureo.

L'11 marzo l'animale muore.

Necroscopia. — Ferita addominale guarita per primam. Nei reni vi è stasi: il rene sinistro presenta la sostanza corticale più grossa che quella del rene destro: in ambedue i reni tanto nella corticale quanto nella midollare si notano delle strie bianco-grigiastre che sembrano seguire il percorso dei vasi. Niente di notevole negli altri organi: solo la milza è lievemente aumentata di volume.

Esame istologico. — Nei *reni* si osservano presso a poco gli stessi fatti notati nell'esperimento precedente (III): l'infezione è cioè localizzata di preferenza nella regione midollare, dove intorno ai trombi e ai cilindri parassitari si trovano estese zone di necrobiosi e infiltrazioni parvicellulari, le quali in generale terminano in un vero e proprio ascesso. Vi è un leggero stadio di glomerulite.

Nel *fegato* non si trovano alterazioni.

Nella *milza* si ha una leggera iperplasia dei follicoli e stasi.

Esperimento II. — Il 4 marzo si estirpa il ganglio celiaco inferiore ad un coniglio del peso di gr. 1910.

Il 9 marzo si fa all'animale una iniezione intravenosa di 2 cc. di cultura in brodo di stafilococco piogeno aureo.

Il 19 marzo si fa una nuova iniezione di 4 cc.

Il 24 marzo altra iniezione di 4 cc.

Il 6 aprile l'animale muore.

Necroscopia. — Peso gr. 1145. *Reni* di volume normale. Nel rene destro si notano 5 infarti, nel rene sinistro 2: lieve iperemia della zona limitante fra la sostanza corticale e la midollare. Nel cieco e nella prima parte del colon si trova arrossamento della mucosa. Niente di notevole negli altri organi.

Esame istologico. — Nei *reni* non si trova nessuna localizzazione parassitaria. In qualche punto della corteccia e della zona midollare si nota una infiltrazione parvicellulare intorno a focolai di necrobiosi.

Niente di speciale nel *fegato* e nella *milza*.

Esperimento III. — Il 6 marzo si estirpa il ganglio celiaco inferiore ad un coniglio che pesa gr. 1935.

Il 15 marzo si iniettano nella vena marginale dell'orecchio dell'animale 2 cc. di cultura in brodo di stafilococco piogeno aureo.

Il 17 marzo il coniglio muore nelle ore pomeridiane.

Necroscopia. — Si fa subito dopo morto l'animale. La ferita addominale è completamente riunita. Il *cuore* è di volume normale: nessuna lesione si osserva sulle orecchiette e sul ventricolo destro; invece sul ventricolo sinistro sotto il pericardio viscerale si notano 10-12 macchie biancastre della grossezza di un grano di miglio, che hanno l'aspetto di focolai purulenti. Aperto il cuore si trova che questi focolai si approfondano nel miocardio. Endocardio sano.

Nel *fegato* vi è stasi: nessun focolaio d'infiammazione macroscopicamente apprezzabile.

I *reni* sono ambedue aumentati di volume. La superficie esterna dell'organo è di colorito giallognolo ed è cosparsa da numerose macchie miliariche circolari bianco-grigiastre, intorno a ciascuna delle quali si nota un alone rossastro. Fatto un taglio nel parenchima renale, si trova che queste macchie biancastre si approfondano nel parenchima renale. Sulla superficie di taglio la sostanza corticale si presenta pallida e di colorito giallo-roseo: in essa si notano numerose strie giallastre, che sembrano seguire il decorso dei grossi vasi corticali ed in parte proseguono nella sostanza midollare, che appare pallida, anemica.

Niente di notevole negli altri organi.

Esame istologico. — Nei *reni* di questo coniglio le alterazioni sono assai profonde. Le trombosi parassitarie sono numerosissime tanto nella sostanza corticale quanto nella midollare, ma più in questa che in quella: all'intorno di esse si trovano vaste zone di necrobiosi ed estese infiltrazioni parvicellulari. L'epitelio dei tubuli oriniferi è profondamente alterato ed in preda a processo di necrosi da coagulazione più o meno avanzata. Si trovano numerosi cilindri ialini ed epiteliali nei tubuli retti e collettori, spesso anche nei tubuli contorti. Nei glomeruli si osserva una intensa glomerulite.

Nel *fegato* non si trova nulla di notevole.

Nella *milza* vi è una leggera ipertrofia dei follicoli Malpighiani.

Nel *miocardio* si trovano dei piccoli ascessi circondati da una zona di infiltrazione parvicellulare.

Esperimento IV. — Il 5 aprile si opera di estirpazione del ganglio celiaco inferiore un coniglio, che pesa gr. 1635.

Il 6 aprile si fa una iniezione intravenosa di 2 cc. di stafilococco piogeno aureo.

Alle 8 ant. dell'8 aprile si trova morto l'animale.

Necroscopia. — Peso gr. 1440. Rigidità cadaverica conservata. Nel *cuore* si notano sotto il pericardio viscerale che ricopre il ventricolo sinistro 4 chiazze miliariche biancastre che si approfondano nello spessore del miocardio: sono evidentemente degli ascessetti miliarici.

Nel *fegato* si trova una stasi leggera: nessun focolaio d'infiammazione.

Reni di volume normale: la capsula si toglie facilmente. Niente di notevole sulla superficie esterna che è solo un po' pallida. Sulla superficie di taglio la sostanza corticale si presenta finamente granulosa, opaca, giallastra: è attraversata da strie rossastre che si dirigono verso la sostanza midollare ed è cosparsa di punti dello stesso colore. Nella sostanza midollare si notano numerose strie di un colorito bianco sporco ed alcune chiazze miliariche dello stesso colore: tutta la midollare è iperemica.

La *milza* è lievemente aumentata di volume e di colorito rosso-cupo.

Niente degno di nota negli altri organi.

Esame istologico. — *Reni.* — La localizzazione parassitaria si trova di preferenza nella regione midollare, dove molti trombi parassitari spesso si trovano ad essere riuniti insieme. Una infiltrazione parvicellulare interstiziale è estesa a tutta quanta la zona midollare ed in parte anche alla corticale. Nei glomeruli si trova intensa glomerulite. Nei tubuli retti ed in alcuni contorti, i cui epiteli sono in preda a rigonfiamento torbido, si trovano dei cilindri ialini.

Nel *fegato* e nella *milza* non si trovano focolai di infiammazione.

Esperimento V. — Il 5 aprile si estirpa il ganglio celiaco inferiore ad un coniglio del peso di gr. 1640.

Il 6 aprile si iniettano nella vena marginale dell'orecchio dell'animale 2 cc. di cultura in brodo di stafilococco piogeno aureo.

Il 9 aprile nella mattinata si trova morto l'animale.

Necroscopia. — Peso gr. 1275. Niente di notevole negli organi toracici

Il *fegato* presenta un leggero grado di stasi.

La *milza* è aumentata di volume, di color feccia di vino, di consistenza diminuita.

I *reni* sono di volume presso a poco normale: la capsula si svolge facilmente. Sulla superficie esterna di ambedue si notano alcune chiazze grosse quanto un piccolo cece, di colorito grigio-roseo, che si approfondano nel parenchima renale. Il bacinetto del rene destro è pieno di un liquido purulento. Fatto un taglio dell'organo si trova la sostanza corticale un po' aumentata di volume, iperemica: raschiando col coltello su di essa, si ottiene un liquido torbiccio, sanguinolento. Nella sostanza corticale stessa si notano alcuni focolai di necrosi ed alcuni ascessi miliarici. La sostanza midollare è pure iperemica: in essa specialmente in corrispondenza dell'apice delle piramidi si notano numerose strie biancastre che sembrano seguire la direzione dei vasi.

Nel tubo gastro-enterico si notano soltanto 4 ascessetti, un po' più grossi che un grano di miglio, sotto la mucosa dell'appendice vermicolare.

Niente di importante negli altri organi.

Esame istologico. — Nei *reni* si riscontrano numerosi trombi parassitari, specialmente nella sostanza midollare; infiltrazione parvicellulare estesa tanto alla corteccia, che alla sostanza midollare. Si nota inoltre un grado intenso di rigonfiamento torbido degli epiteli dei tubuli ed una glomerulite assai pronunciata.

Nel *fegato* non si osserva nulla di speciale.

Nella *milza* vi è stasi e leggera ipertrofia dei follicoli linfatici.

Controllo I. — Il 9 marzo si iniettano nella vena marginale di un coniglio del peso di gr. 1800 2 cc. della cultura in brodo di stafilococco piogeno aureo, che fu iniettato ai conigli dell'Esperimento I e II.

Il 10 marzo muore l'animale.

Necroscopia. — Nessun focolaio d'infiammazione nei diversi organi.

Reni apparentemente normali.

Milza aumentata di volume, di colore feccia di vino, di consistenza diminuita.

Esame istologico. — Nei *reni* si trova solo una leggera stasi nelle vene della sostanza midollare ed un lieve grado di rigonfiamento torbido degli epiteli dei tubuli contorti: nessuna localizzazione dei piogeni.

Il *fegato* è normale.

La *milza* è molto ricca di elementi del sangue: presenta una ipertrofia dei follicoli del Malpighi.

Controllo II. — Il 15 marzo si iniettano nelle vene di un coniglio, del peso di gr. 2115, 2 cc. della coltura in brodo di stafilococco piogeno aureo che si è iniettata al coniglio dell' esperimento III.

Il 16 marzo l'animale muore nelle ore pomeridiane.

Necroscopia. — Peso gr. 1830. *Reni* di volume normale: non si trova nessuna alterazione macroscopicamente apprezzabile.

Milza ingrossata, di colore feccia di vino.

Niente di notevole negli altri organi.

Esame istologico. — Nei *reni* si nota solo un leggero grado di rigonfiamento torbido negli epiteli dei tubuli contorti e delle anse di Henle: nessun focolaio d'infiammazione.

Nella *milza* c'è stasi.

Il *fegato* è normale.

Conclusioni.

I resultati che abbiamo ottenuti nelle nostre esperienze sono stati costanti. Tutte le volte che abbiamo estirpato il ganglio celiaco inferiore e che si è iniettato nel torrente circolatorio un microorganismo patogeno (streptococco dell' eresi-

pela, stafilococco p. aureo) questo microorganismo si è di preferenza localizzato sempre nel rene, nell' organo cioè in cui era stata determinata una lesione nervosa, nonostante che in seguito a questa lesione si fosse avuto una paralisi vasomotoria intensa. Il non aver trovato alcuna localizzazione nel fegato dimostra a nostro avviso che il ganglio celiaco inferiore non è chiamato ad una funzione di innervazione molto importante per quest' organo, il quale pare che riceva la maggior parte dei filamenti simpatici dal ganglio celiaco superiore e forse anche da gangli accessori, i quali, come pensa il Bonome, « rappresenterebbero altrettanti centri trofici sussidiari capaci di paralizzare gli effetti nocivi che deriverebbero nel fegato da estirpazione di gran parte del plesso solare. » (2)

In questo Bonome trova la ragione del fatto, che in una parte dei conigli da lui operati di estirpazione del plesso celiaco non si trovavano nel fegato le lesioni da lui descritte.

La localizzazione renale dell' infezione streptococcica o stafilococcica non si è mai riscontrata nei conigli di controllo.

Questi resultati dimostrano evidentemente che la lesione dell' apparecchio di innervazione del rene costituisce in quell' organo una predisposizione alla localizzazione di microorganismi patogeni che eventualmente si possono trovare nel torrente circolatorio.

Ciò prova che l'immunità di un dato tessuto per una data infezione è legata all'integrità del suo sistema nervoso.

Questo perchè, mancata o disturbata la innervazione di quel tessuto, deve necessariamente venire a mancare quell'equilibrio funzionale dei singoli elementi cellulari dal quale principalmente e diremmo esclusivamente dipende l'immunità.

La paralisi vasomotoria che per molti avrebbe ufficio di protezione, determina invece, secondo il nostro avviso, una condizione di minore resistenza, non essendo possibile per queste condizioni del circolo che il ricambio materiale di un tessuto si compia fisiologicamente.

Sarà quindi dalla maggiore o minore gravità, dalla maggiore o minore durata dei disturbi funzionali degli elementi cellulari di un dato tessuto, sopravvenuti in seguito a una le-

sione nervosa, che dipenderà la localizzazione o il decorso di una infezione, perchè solamente da tutte queste condizioni ne consegue se in un dato tessuto viene o no a mancare quel certo grado di immunità che in condizioni normali lo preserva o mitiga quella infezione.

Nel nostro caso speciale la predisposizione acquistata dal rene per la infezione streptococcica e stafilococcica non poteva mancare, perchè ormai sappiamo da studi precedenti che le lesioni dell'apparecchio di innervazione renale, e specialmente l'estirpazione del plesso celiaco o del ganglio celiaco inferiore, pel quale passa la più gran parte delle fibre nervose che si devono distribuire al rene, determinano oltrechè dei disturbi vascolari anche alterazioni profonde renali.

Infatti sono conseguenze di queste lesioni per parte dei vasi le iperemie più o meno intense; per parte dei glomeruli, la proliferazione degli epiteli di rivestimento delle capsule del Bowman; per parte degli epiteli tubulari rigonfiamento torbido, necrobiosi: per parte del tessuto connettivo degenerazione ialina.

Conseguenza delle alterazioni vasali e epiteliari è la presenza di cilindri ora granulosi ora ialini tanto nei tubuli contorti come nei tubuli collettori.

Ora date queste profonde alterazioni del rene, è naturale che i microrganismi patogeni trovino un terreno adatto al loro sviluppo; nè la paralisi vasomotoria e la notevole diapedesi che per quella si determina varrà a ostacolare la loro localizzazione, la quale è invece facilitata per la presenza dei cilindri renali, che ostacolando la eliminazione dei prodotti di secrezione impediscono anche l'eliminazione dei microorganismi che hanno attraversato le pareti vasali.

BIBLIOGRAFIA

1. ANTONELLI, Sulle nefriti sperimentali. — Tesi di laurea. (Archivio della Riforma medica. Maggio 1889.)
2. BONOME, Di alcune alterazioni del fegato in seguito all' estirpazione del plesso celiaco. (Riforma medica, 1892.)
3. CHARRIN e RUFFER, Influence du système nerveux sur l'infection. (Comptes rendus de la Société de Biologie. Paris, 1889.)
4. DACHE e MALVOZ, Nouveaux faits concernant le rôle du système nerveux dans l'infection microbienne. (Annales de l'Institut Pasteur, n. 1, 1892.)
5. DE PAOLIS, Sulla proprietà vaccinante dello streptococco dell' eresipela. (Riforma medica, agosto 1889.)
6. FRENKEL, Influence de la section des nerfs vaso-constricteurs et des nerfs sensitifs sur l'évolution de l'infection charbonneuse. (Archives de méd. expérim. et d'anat. pathol., 1892.)
7. GIUFFRÈ L. e POLLACI G. Contributo allo studio dell' immunità. Influenza del sistema nervoso sulla infezione. (Atti della R. Accademia delle scienze mediche. Palermo, 1893-94.)
8. KRAUSE, Die anatomie des Kaninchens. Leipzig, 1884.
9. KÖLLIKER, Handbuch der Gewebelehre des Menschen, 1863 e 1867.
10. LUSTIG, Sugli effetti dell' estirpazione del plesso celiaco. (Arch. p. le scienze mediche, 1889.)
11. OCHOTINE, De l'influence de la paralysie vaso-motrice sur l'évolution de l'inflammation produite par le streptoc. de l'éresipèle. (Archives de méd. expérim. et d'anat. pathol., 1892.)
12. PELLIZZI, Influenza della paralisi vasomotoria e del taglio dei nervi sensitivi sullo sviluppo della infiammazione, ecc. (Riv. sperimentale di freniatria e medicina legale. Marzo 1893.)
13. ROGER, Influence des paralysies vasomotrices sur l'évolution de l'éresipèle expérimental. (Comptes rendus de la Société de Biologie. Paris, 1890.)
14. SCHÄFER, Quain's Elements of Anatomy. Ninth Edition, vol. 2, 1882.
15. SEHRWALD, Ueber die Bedeutung des Nervensystems für die Niere. Jena, 1887.
16. TRAMBUSTI, Beitr. z. Kenntniss der glykogenen. u. hyalinen. Metamorphose in Folge von Exstirp. des Plexus coeliacus. (Cbl. f. allg. Path., 1892.)

Dal Laboratorio di Fisiologia del R. Istituto di Studj Superiori di Firenze,
diretto dal Prof. G. Fano.

RICERCHE
SUL METABOLISMO DEI CORPUSCOLI ROSSI
DEL SANGUE

DEL

DOTT. FILIPPO BOTTAZZI

Aiuto.

In una comunicazione fatta all'Accademia medico-fisica fiorentina,[1] feci notare che sinora la massima parte delle indagini ematologiche avevano avuto per oggetto il sangue genuino, l'insieme cioè delle cellule sanguigne e del plasma, e che da simili indagini, data la variabilità dei rapporti quantitativi tra globuli rossi e liquido plasmatico, non era possibile ottenere alcun criterio sicuro sul ricambio materiale degli elementi morfologici del sangue. Aggiunsi che questo non può essere conosciuto se non lo si studia sui globuli isolati con metodi che diano la massima garanzia sulla integrità degli elementi in esame.

Mettere gli animali in condizioni sperimentali, i cui effetti generali sul ricambio materiale siano in gran parte noti; sottrarre loro piccole quantità di sangue ad intervalli molto lunghi, sì che quelle piccole perdite non contribuiscano per sè stesse notevolmente ad alterarlo; isolare i corpuscoli rossi ancora viventi e studiarne le eventuali modificazioni chimiche: questo fu il piano generale delle ricerche che mi proposi di isti-

[1] Adunanza dell' 8 aprile 1895. (*Lo Sperimentale*, Sez. clin., anno XLIX, fasc. 13°, 1895.)

tuire, (i risultati delle quali brevissimamente comunicai in quell'adunanza), allo scopo di vedere se veramente le emazie adulte dei mammiferi superiori, giunte cioè a quello stadio di evoluzione morfologica e chimica in cui la funzione respiratoria, che ha importanza per l'organismo intero piuttostochè per l'emazia funzionante, ha grandemente prevalso sulle funzioni fondamentali, cellulari dei singoli elementi, abbiano o no un metabolismo proprio e in che misura partecipino alle alterazioni del ricambio dell'intero organismo.

Ho appena bisogno di ricordare le ricerche fatte sinora sulle modificazioni della composizione chimica delle emazie, in condizioni patologiche: colera, dissenteria, idrope, albuminuria, anemia, ecc. (C. Schmidt, v. Jacksch), o fisiologiche: trasfusione, iniezioni di soluzioni fisiologiche, ecc. (Tschiriew, Panum, Worm-Müller, Arronet, ecc.); o sulla composizione chimica dei corpuscoli rossi normali dei diversi animali (Hoppe-Seyler, Bunge, Wooldridge, ecc.) Le ricerche di Hamburger sulla composizione chimica del siero o del plasma di sangue sottoposto, fuori dell'organismo, a varie condizioni sperimentali, solo indirettamente possono fornire dei dati riguardanti le contemporanee modificazioni della composizione delle emazie, senza dire che offrono solo la garanzia delle esperienze *in vitro*. Ricorderò, finalmente, le numerose cognizioni acquistate sulla fisiologia dei leucociti (Metschnikoff, Ehrlich, Löwit, Buchner, ecc.), solo per far risaltare l'insufficienza delle nostre conoscenze sugli eritrociti, dei quali solo di tanto in tanto qualcuno sorse a sostenere o la contrattilità (Cavazzani) o la proprietà di tingersi in vita variamente con differenti sostanze coloranti (Magini); mentre gli studi morfologici e le ricerche sull'ematopoesi, per opera specialmente in Italia della scuola di Bizzozero, costituiscono già un ricco patrimonio di nozioni assai precise.

Da tutta l'immensa letteratura sul sangue, nessuno però saprebbe formarsi un criterio sui più elementari processi vitali delle emazie. Nessuno ha dati di fatto per dire quale intensità di vita abbia un'emazia, giunta al suo più alto grado di evoluzione filogenetica ed ontogenetica; perchè nessuna delle proprietà cellulari elementari è stato dimostrato appartenere ai

globuli del sangue: nè la moltiplicazione, nè la contrattilità, nè la capacità di nutrirsi, di partecipare al ricambio materiale.

Avendo voluto affrontare lo studio di quest'ultima funzione, stimai prudente di tralasciare per ora la ricerca dei componenti accessori del corpuscolo rosso (sali, colesterina, lecitina, ecc.) e rivolsi tutta l'attenzione ai due componenti essenziali: la sostanza proteica e l'acqua. L'acqua, infatti, costituisce circa il 60-65 °/₀ delle emazie; e, tra le sostanze solide, le albumine sono rappresentate, nei cani, dall'emoglobina per circa l'86,5 °/₀,[1] e da una globulina dello stroma per circa il 12,5 °/₀; vi sarebbero poi tracce non dosabili di una sostanza fosforata[2] che ha le proprietà delle nucleine. Ma, oltre a quello delle sostanze albuminose, i corpuscoli rossi contengono l'N della lecitina; e può rimanere tra loro anche una traccia dell'N libero, che normalmente trovasi nel sangue. La lecitina, però, secondo Hoppe-Seyler, vi si trova solo nella quantità di gr. 0,59 °/₀ di sostanza secca, e secondo P. Manasse[3] nella quantità di grammi 1,867 °/₀, ossia in quantità trascurabile per l'N che se ne può liberare; e l'N libero, se pure rimane nella poltiglia corpuscolare, dev'essere anch'esso in quantità infinitamente piccola. Mi sembra, per ciò, che nulla si opponga alla determinazione quantitativa delle sostanze proteiche delle emazie con uno dei metodi migliori di dosaggio dell'N.

Quali essi siano i risultati di una ricerca metodica del contenuto percentuale delle emazie in N e delle sue modificazioni, queste possono essere attribuite tanto all'N dell'emoglobina che a quello della stroma-globulina. Dall'essere l'emoglobina in quantità di molto superiore all'altra, noi non possiamo concludere *a priori* che gli eventuali aumenti o diminuzioni dell'azoto percentuale siano esclusivamente da attribuirsi alla prima; specialmente perchè delle due sostanze la citoglobulina è quella che più serba i caratteri delle proteine protoplasmatiche, mentre l'emoglobina in sostanza non è che un proteide contenente ferro, con pro-

---

[1] Hoppe-Seyler und Jüdell, *Medic.-chem. Untersuch.*, III, pag. 686.

[2] L. Wooldridge, *Zur Chemie der Blutkörperchen.* (Arch. f. Anat. und Phys., 1881).

[3] *Zeitschr. f. phys. Chem.*, Bd. XIV, pag. 452.

prietà speciali rispetto ai gaz della respirazione. Una ricerca differenziale dei rapporti quantitativi delle due sostanze nel corpuscolo rosso, in varie condizioni fisio-patologiche, mi sembra per ciò tanto importante quanto quella dell' N totale.

Non ho bisogno finalmente di aggiungere come sarebbe desiderabile che fosse studiato anche il metabolismo dei sali e delle altre sostanze organiche contenute nei globuli rossi, per avere un concetto esatto della funzione di questi elementi morfologici così profondamente differenziati. Io spero di poter continuare ad occuparmi di quest'argomento, che presenta, del resto, non poche difficoltà.

1. — Metodo.

Ottengo i corpuscoli rossi, isolandoli nel seguente modo:

Con la maggior cura dell'antisepsi locale, dalla vena giugulare del cane, per mezzo di una cannula di vetro, fo sgorgare circa 20-25 cm^3, in media, di sangue dentro un vaso di vetro cilindrico, a pareti molto solide. Il vaso, che fabbrico da me con un grosso tubo di vetro, è cilindrico per i $^4/_5$ della sua lunghezza, termina inferiormente a cono tronco, e il suo bordo inferiore è ripiegato a labbro. All'apertura inferiore assicuro, con un'allacciatura ben solida, un pezzo di tubo di caoutchouc della lunghezza di circa 30 mm., e nella parte libera di questo introduco un tamponcino di vetro, fuso alle due estremità, e di un diametro poco superiore al lume del tubo di gomma. Sul tamponcino stringo fortemente una seconda allacciatura. Il vaso contiene, prima di ricevere il sangue, un centimetro cubo di soluzione 3 % di ossalato neutro di potassio; aggiunto il sangue, rovescio una sola volta il contenuto del vaso sul polpastrello del dito per mescolare bene la soluzione ossalica col sangue, e fo centrifugare in una centrifuga Runne, che fa, in media, 3500 giri al minuto, messa in movimento dal motore a gaz del laboratorio.

Dopo un'ora e mezza o due ore la centrifugazione è completa, lo strato corpuscolare non si abbassa più e il sangue si

è diviso in tre strati nettamente distinti, uno superiore di plasma limpidissimo, un altro intermedio di leucociti che formano una pellicola biancastra sul terzo strato compatto formato dalla poltiglia corpuscolare.

Noto qui subito che la soluzione ossalica, diluendosi nel plasma sanguigno, agisce come soluzione perfettamente isotonica, o leggermente iperisotonica, sì che mai m'è accaduto di trovare il plasma tinto dall'emoglobina, dopo la centrifugazione. L'esame microscopico anche dimostra che la detta soluzione non altera in alcun modo le emazie, essa impedisce la disposizione in pile di monete, forse perchè le rende più scorrevoli, il che favorisce di molto la centrifugazione.

Terminata questa, prima aspiro il plasma dal vaso con una pipetta, sino allo strato dei leucociti, poi taglio il laccio inferiore, e, facendo con due dita una leggera pressione e trazione laterale del tubo di gomma sul bastoncino di vetro, lascio cadere le gocce dense di poltiglia corpuscolare. Raccolgo le prime 5 o 6 in boccettine speciali, fornitemi dalla casa Zambelli, della capacità di circa 4 cm^3, già prima numerate, lavate con acqua, alcool ed etere, disseccate a 110° C., e raffreddate sull'acido solforico e pesate; copro ciascuna boccettina col suo tappo a smeriglio, per impedire l'evaporazione, e peso la boccettina col contenuto corpuscolare sopra una bilancia di precisione che dà nettamente differenze di peso di un decimo di milligrammo. Altre 5-6 gocce (in media) di poltiglia corpuscolare, fatte cadere in un crogiuolo di porcellana (come le boccettine, numerato, lavato, disseccato a 110° raffreddato e pesato) servono per la determinazione del residuo secco, praticata con le solite norme generali di disseccamento sino a peso costante, ecc. Essendo le boccettine di vetro di Boemia privo di alcali, le metto nel palloncino, in cui fo l'ossidazione della poltiglia corpuscolare, insieme con questa per evitare la perdita della minima traccia di sostanza.

Sottopongo quindi le emazie alla determinazione quantitativa dell'N col metodo di Kieldahl,[1]-Wilfarth,[2] seguendo tutte

[1] *Zeitschr. f. analyt. Chem.*, Bd. XXII, pag. 366, 1883.
[2] *Chem. Centralbl.*, 1885, pag. 17 e 113.

le modificazioni introdottevi dall' Argutinski;[1] e, cioè, in breve:

1. Ossidazione della sostanza nei piccoli palloni a collo lungo di vetro di Jena della capacità di 300 cm^3, con 25 cm^3 di miscuglio acido (acido solforico purissimo l 1 + anidride fosforica gr. 200) e mercurio metallico, sino a che il liquido sia divenuto affatto bianco (in media, circa $^3/_4$ d'ora).

2. Conservazione dei palloni, contenenti il liquido ossidato e diluito con H^2O, sotto una grande campana di cristallo che pesca in un bagno di acqua acidulata con acido solforico, per impedire assolutamente l'accesso dell' NH^3 che si trova nell'aria.

3. Distillazione in palloni grandi a collo lungo, della capacità di 800 cm^3, anche di vetro di Jena, dopo aver saturato il liquido acido con soluzione di Na OH del peso specifico 1,3, aggiunto della polvere di talco veneto e circa 12 cm^3 di una soluzione satura a caldo di solfuro potassico. Il distillato è raccolto in un tubo di Péligot contenente 40-50 cm^3 di soluzione $\frac{N}{10}$ di acido solforico. La distillazione dura, in media, un'ora, e la quantità di distillato è di circa 150-200 cm^3.

4. Titolazione del distillato acido con soluzione $\frac{N}{10}$ di KOH, di cui 1 cm^3 corrisponde a mmg 1,4 di N. Come indicatore, adopero la tintura di cocciniglia, ottenuta sciogliendo 3 g. di polvere di cocciniglia in 300 cm^3 di alcool al $^1/_3$, digerendo per 3-4 giorni, dopo aver ripetutamente agitato, e filtrando la soluzione. Aggiungo soluzione $\frac{N}{10}$ di KOH da una buretta graduata in decimi di cm^3, sino a che il liquido da titolare non abbia preso un bel colore rosso-rosa permanente, e ogni riflesso giallastro non sia del tutto scomparso. Di solito, cessando l'aggiunta di alcali nel momento in cui comparisce il color rosa pallido, l'aggiunta di un'altra goccia di potassa trasforma istantaneamente il colore rosa in violetto.

[1] *Pflüger's Arch.*, Bd. XLVI, pag. 581, 1890.

Il residuo secco del sangue e del siero è ottenuto disseccando, in altri crogiuoli di porcellena pesati, delle piccole quantità di sangue e di siero ottenuto con la defibrinazione all' aria libera e la centrifugazione di una parte del sangue tolto all'animale.

Per la determinazione dell' N., è prudente non adoperare quantità maggiori di gr. 0,5-0,8 di poltiglia corpuscolare; solo eccezionalmente ne ho adoperato 1 gr.

Mi si dirà che avrei fatto meglio, anzi che adoperare la poltiglia corpuscolare ottenuta direttamente da una prima centrifugazione del sangue ossalatato, a servirmi del lavaggio dei corpuscoli rossi, o con soluzione di NaCl, secondo il metodo di Hoppe-Seyler, o con soluzione 2 % Na^2SO^4, secondo il metodo della scuola di A. Schmidt.

Ma l'unica causa d'errore che può essere imputata al metodo da me seguito è, che il plasma, il quale bagna i corpuscoli rossi e che in piccolissima quantità vi rimane inevitabilmente attaccato, contiene naturalmente sostanze proteiche, il cui N viene ad aggiungersi all'N proprio delle emazie. Era mio dovere, per ciò, di vedere se questa causa d'errore fosse tale da farmi rinunziare a un metodo così semplice per un altro molto più lungo e complicato. Ebbene: ho lavato con soluzione 2 % di Na^2SO^4 e centrifugato ripetutamente una quantità di poltiglia corpuscolare approssimativamente uguale a quella che ordinariamente mi serve per ciascuna determinazione di N; ho raccolto i liquidi di lavaggio, e in questi ho fatto una determinazione di N col solito metodo; ed ho trovato delle quantità trascurabili di N: una volta gr. 0,0002, un'altra gr. 0,0004. La causa d'errore, dunque, di cui parlo, può al massimo modificare il valore della seconda cifra decimale, ed è, inoltre, in tutti i dosaggi la medesima. Ora, nelle mie ricerche comparative, di solito non tengo conto della seconda cifra decimale, poichè, le alterazioni delle emazie determinano oscillazioni considerevoli della prima cifra, ed eccezionalmente solo della seconda.

D'altra parte, nei metodi di Hoppe-Seyler e di A. Schmidt, la defibrinazione, il contatto prolungato delle emazie con liquidi affatto estranei all'organismo, sebbene iperisotonici, le ripetute manipolazioni e centrifugazioni mi allontanavano di molto dallo

scopo che m'ero prefisso: quello, cioè, di ledere il meno possibile con artifizi di tecnica le cellule rosse del sangue, e di non aggiungere alle modificazioni prodottesi nell'organismo altre estranee ed artificiali; di sottoporre, insomma, ad esame emazie bagnate dal proprio liquido plasmatico e molto approssimativamente nelle medesime condizioni in cui trovavansi nei vasi sanguigni.

Finalmente nelle ricerche comparative, quando il metodo non presenta cause d'errore notevoli, la massima cura dello sperimentatore dev'essere rivolta a serbare sempre le medesime condizioni sperimentali; sopra alcune delle quali è necessario che io ancora insista.

La quantità di soluzione ossalica fresca dev'esser sempre la medesima e proporzionale alla quantità di sangue, di cui si vuole impedire la coagulazione (in media gr. 0,25 di ossalato di potassio per 12 cm^3. di sangue), la centrifugazione dev'esser lunga, non interrotta e uniforme, sino a che lo strato corpuscolare non diminuisca più di spessore; se quest'ultima condizione non si verifica, benchè il sangue si presenti diviso nettamente in tre strati, una quantità considerevole di plasma rimane ancora tra i globuli rossi.

Le cause d'errore inerenti al metodo della determinazione dell'N possono essere ridotte a quelle assolutamente inevitabili, quando si adoperano vetri privi di alcali e le sostanze chimiche sono purissime. L'aver adottato il tubo di Péligot per ricevere il distillato mi dà garanzia che la più piccola quantità di NH^3 non andò perduta.

Io debbo, poi, notare, che i valori da me trovati per il residuo secco dei corpuscoli rossi sono un pochino bassi, perchè io lo determino direttamente nei corpuscoli umidi di plasma: mentre, per esempio, alla scuola di A. Schmidt il medesimo residuo secco, da ultimo, era calcolato [1] per i globuli affatto privi di plasma, dopo che Sommer [2] ebbe dimostrato che la de-

[1] H. Arronet, *Quantitative Analyse des Menschenblutes, etc.* (In.-Diss., Dorpat, 1887.)

[2] A. Sommer, *Zur Methodik der quantitat. Blutanalyse.* (In.-Diss., Dorpat, 1883.)

terminazione diretta non dava valori assolutamente esatti. I valori da me ottenuti, però, sono sempre paragonabili tra loro, perchè la poltiglia corpuscolare aveva sempre la medesima condensazione massima che si può ottenere con una centrifugazione assai prolungata, anche oltre il bisogno. Ma, ciò che più importa, i risultati ottenuti in alcuni esperimenti presentano oscillazioni della concentrazione delle emazie affatto conformi a quelle trovate, in esperimenti analoghi, col metodo indiretto della scuola di Dorpat: com'era, del resto, prevedibile, considerando che le oscillazioni della concentrazione del plasma sono molto più piccole di quelle che presentano le emazie, e che la quantità di plasma che bagna queste ultime, dopo una forte centrifugazione, è piccolissima.

Per la stessa ragione, il contenuto percentuale dell'N delle emazie, dev'essere un po' inferiore al vero, ciò che non impedisce di paragonare tra loro i risultati ottenuti nei singoli esperimenti.

I valori percentuali dell'N sono, in seguito, sempre riferiti a 100 grammi di globuli rossi umidi.

Un'altra avvertenza io non posso trascurare di far precedere i risultati delle mie ricerche, ed è che le quantità calcolate di albumina totale (con che intendo dire, per brevità, la materia azotata dei globuli rossi) non debbono esser riferite ai residui secchi dei medesimi, poichè io adoperavo sempre le prime 5-10 gocce di poltiglia corpuscolare per la determinazione dell'Az, e le successive 5-10 gocce per la determinazione del residuo secco. Ora è chiaro che queste ultime non potevano avere la medesima concentrazione delle prime, sapendosi che i va r strati di una sostanza centrifugata anche per molte ore hanno una condensazione diversa, e che essa diminuisce dagli strati inferiori ai superiori. Possono solamente esser paragonate tra loro le quantità percentuali di albumina (o di Az) da una parte, e i residui secchi dall'altra, come due serie di dati indipendenti l'una dall'altra dal momento che sempre gli stessi strati di poltiglia corpuscolare, provenienti da tubi dell'identico calibro e dimensione, fornivano il materiale rispettivamente per la determinazione delle prime e dei secondi.

2. — Dati normali.

I valori trovati da M. Bleibtreu e L. Bleibtreu [1] per il contenuto in albumina dei corpuscoli del sangue di cavallo, da Wendelstadt e L. Bleibtreu [2] per quelli di cavallo e di maiale, da Lange [3] per il maiale e il bue, sono tutti superiori a quelli che io riporterò in seguito per il cane, perchè con i metodi di cui si servivano quegli Osservatori il contenuto albuminoideo degli elementi morfologici (rossi e bianchi) del sangue era calcolato per differenza dal contenuto percentuale in N del sangue e del siero, mediante una formula nella quale entra una costante già stabilita antecedentemente, non determinato direttamente nella poltiglia corpuscolare umida di plasma.

Per il sangue umano, v. Jacksch [4] ha dato recentemente come media del contenuto proteico dei globuli rossi, la cifra di gr. 34,5 % (gr. 5,52 % di N).

Nei pochi esperimenti fatti sui cani M. und L. Bleibtreu [5] trovarono che la costante C oscilla tra 2,719 e 2,345, onde conclusero, senza poterla stabilire definitivamente, « beim Hund in dem Stickstoffgehalt der Blutkörperchensubstanz grössere Schwankungen vorzukommen als beim Pferd. »

I miei esperimenti non confermano quest'ultima asserzione dei Bleibtreu, per ciò che riguarda il contenuto di sostanza azotata dei globuli rossi del sangue di cani sani e robusti.

Riunendo insieme i molti dati ottenuti dallo studio del

---

[1] M. Bleibtreu und L. Bleibtreu, *Eine Methode zur Bestimmung des Volums der körperlichen Elemente im Blut.* (Pflüger's Arch., Bd. LI, pag. 151, 1892.) — M. Bleibtreu, *Ueber die Wasseraufnahmefähigkeit d. roth. Blutkörperchen, etc.* (Pflüger's Arch., Bd. LIV, pag. 1, 1893. — M. Bleibtreu, *Bemerkungen etc.* (Pflüger's Arch., Bd. LIX, pag. 91, 1894.)

[2] A. Wendelstadt und L. Bleibtreu, *Bestimmung des Volumens und des Stickstoffgehaltes des einzelnen roth. Blutkörperchens im Pferde-und Schweine-Blut.* (Pflüger's Arch., Bd. LII, pag. 323, 1892.)

[3] O. Lange, *Volumbestimmungen der körperl. Elemente im Schweine-und Ochsenblute.* (Pflüger's Arch., Bd. LII, pag. 427, 1892.)

[4] R. v. Jaksch, *Ueber den Stickstoffgehalt der roth. Blutzellen des ges. und krank. Menschen.* (Zeitschr. f. klin. Medic., Bd. XXIV, pag. 429, 1894.)

[5] Loc. cit.

sangue degli animali, prima che fossero sottoposti a qualsiasi esperimento, ho avuto le seguenti cifre.

a) N $^0/_0$ delle emazie umide.

Il contenuto percentuale delle emazie in N, normalmente, varia entro limiti abbastanza ampi, se si mettono insieme i risultati ottenuti da animali in varie condizioni di nutrizione.

Ma, sceverando gli animali forti, robusti e ben nutriti da quelli che, avanti di essere sottoposti a qualsiasi esperimento, hanno un aspetto più o meno cachettico, sono, non solamente magri, ma denutriti, si ottengono due serie di cifre, che vanno considerate separatamente.

Per i primi ho trovato delle quantità percentuali di N di gr. 5,634 — 5,582 — 5,532 — 5,907 — 5,57 — 5,605 — 5,659 ecc.: ossia, in media gr. 5,641, pari a gr. 35,256 $^0/_0$ di albumina.

Per gli altri ho trovato: gr. 5,24 — 5,47 — 5,246 — 5,45 etc. di N su 100 grammi di globuli rossi umidi; ossia, in media, gr. 5,351 $^0/_0$ di N, pari a gr. 33,443 $^0/_0$ di albumina.

Lo stato di nutrizione generale ha, dunque, un'influenza notevole sul contenuto percentuale di N dei corpuscoli rossi del sangue; ma, negli animali robusti e ben nutriti, io trovo la stessa costanza nel contenuto proteico delle emazie che i Bleibtreu avevano osservato nelle emazie del cavallo.

Relativamente al sesso, messi insieme i dati normali forniti da cani robusti da una parte e da cagne in buone condizioni apparenti di nutrizione, ho avuto i seguenti risultati:

Cani: gr. 5,415 — 5,532 — 5,634 — 5,875 — 5,907 — ecc.; ossia, in media, gr. 5,672 $^0/_0$ di N, pari a gr. 35,45 $^0/_0$ di albumina.

Cagne: gr. 5,523 — 5,477 — 5,57 — 5,582 — etc.; ossia, in media, gr. 5,538 $^0/_0$ di N, pari a gr. 34,612 $^0/_0$ di albumina.

Il sesso darebbe una differenza di soli gr. 0,134 $^0/_0$ di N, ossia di gr. 0,838 $^0/_0$ di albumina a favore dei maschi: vale a dire, una differenza trascurabile.

Differenze in relazione con l'età non ebbi occasione di rilevarne, sia perchè non mi servii mai di cani giovanissimi e vecchi, sia perchè non è sempre possibile di stabilire l'età degli animali che si hanno a disposizione in un laboratorio.

b) Concentrazione delle emazie.

Conservando la medesima suddivisione dei cani in robusti e ben nutriti da una parte, e cachettici, denutriti dall'altra, ho trovato i residui secchi della poltiglia corpuscolare umida di plasma essere uguali, per gli uni, a gr. 34,82 % — 34,8125 % — 36,918 % — 34,139 % — 34,014 % ecc.; ossia, in media, a gr. 34,9387 %; per gli altri, a gr. 32,775 % — 33,849 % — 34,12 % — 35,311 % 33,394 % — ecc.; ossia, in media, a grammi 33,9909 %.

Non si può dire, però, come sembrerebbe risultare dalle medie, che costantemente il contenuto percentuale di N sia maggiore là dove maggiore è il residuo secco, perchè, per esempio, i due numeri 34,12 % e 35,311 % della seconda serie appartengono ad animali il cui contenuto percentuale in N delle emazie era molto basso. Ciò non ostante, per il maggior numero dei casi normali, si può affermare che le emazie più ricche di sostanze proteiche dànno un residuo secco maggiore.

Non riporto anche i dati singoli e le medie riguardanti i residui secchi del sangue e del siero normali, perchè in nulla differiscono dai dati riferiti da altri osservatori.

Degno di nota è il fatto che, la cifra data da v. Jacksch come media per il contenuto percentuale in N delle emazie di sangue umano normale s'avvicina molto, benchè sia un po' inferiore, a quella da me trovata per i cani.

3. — Influenza del salasso sul contenuto proteico e sulla concentrazione delle emazie.

Era naturale che, dovendo servirmi del salasso per ottenere il materiale di studio, dovessi innanzi tutto pensare ad eliminare il dubbio che i piccoli salassi di quantità di sangue non superiori a 12-15 cm^3, fatti ad intervalli di tempo variabili, per sè stessi non fossero capaci di provocare nelle emazie alcuna delle alterazioni che eventualmente avrei riscontrato nelle ulteriori ricerche. Contemporaneamente volli studiare l'influenza delle gravi emorragie da salasso.

Le sottrazioni delle quantità di sangue (12-15 cm³) che bastano per un esame completo dell'N delle emazie e della concentrazione delle medesime, dei residui secchi del sangue e del siero, sono assolutamente innocue e non determinano alcuna modificazione nelle emazie rimaste in circolo. Determinazioni quantitative dell'N e della concentrazione, fatte a 4-5 giorni di distanza l'una dall'altra, mantenendo l'animale sempre nelle medesime condizioni di nutrizione e prendendo il sangue sempre alla medesima ora e dall'animale digiuno, risultano affatto concordi tra loro. Io credo, per ciò, di non dovere più insistere sul fatto che le modificazioni da me riscontrate sono affatto indipendenti dalle sottrazioni (raramente più di due o tre) della piccolissima quantità di sangue necessaria per l'esame.

L'azione del salasso abbondante, fatto in una volta sola, può esser differente, a seconda che si esamina il sangue subito dopo la grave emorragia o molti giorni dopo. Nel primo caso, a ristabilire la normale pressione endovasale, una quantità di linfa interstiziale penetra nel circolo, e questo fatto può esser l'unica cagione delle modificazioni degli elementi cellulari del sangue; nel secondo, invece, avendo il salasso eccitato la funzione degli organi ematopoetici, un gran numero di globuli rossi giovani sono penetrati nel sangue, aventi caratteri non del tutto identici ai globuli adulti.

Lasciando da parte, per ora, quest'ultimo fatto, vediamo quale è l'effetto immediato delle forti sottrazioni sanguigne. A questo scopo io prendevo un saggio di sangue prima e un altro 7-8 minuti dopo il salasso. Riporterò brevemente alcuni degli esperimenti più dimostrativi.

Esperimento I. — *20 gennaio 1895.* — A un grosso cane che aveva servito per altre esperienze e che si trovava a digiuno da molti giorni, del peso di gr. 14380 nel giorno dell'esperimento, furono tolti dalla giugulare, in una sola volta, cm³ 300 di sangue.

Esame del sangue prima del salasso:

gr. 0,9834 di gl. r. umidi dettero gr. 5,267 % di N, ossia gr. 32,918 % di albumina;

gr. 2,2566 di gl. r. umidi dettero un residuo secco di gr. 0,7652, ossia di gr. 33,9 %.

Esame del sangue dopo il salasso:

gr. 0,808 di gl. r. umidi dettero gr. 5,439 % di N, pari a gr. 33,993 % di albumina;
gr. 1,6044 di gl. r. umidi di plasma dettero un residuo secco di gr. 0,5458 ossia di gr. 34,0189 %.

Esperimento II. — *19 marzo 1895.* — A un cane bianco, del peso di gr. 5490, che da molto tempo trovavasi nel laboratorio, furono tolti, in una sola volta, cm³ 170 di sangue dalla giugulare destra. Prima o dopo il salasso, furono presi due saggi di sangue e contemporaneamente centrifugati.

Esame del sangue prima del salasso:

gr. 0,6788 di gl. r. umidi dettero gr. 5.526 % di N, vale a dire, gr. 34,537 % di albumina;
gr. 1,4622 di gl. r. umidi di plasma dettero un residuo secco di gr. 34,12 %.

Esame del sangue dopo il salasso:

gr. 0,7638 di gl. r. umidi dettero gr. 5,594 % di N. vale a dire, gr. 34,962 % di albumina;
gr. 1,717 di gl. r. umidi di plasma dettero un residuo secco di gr. 34,82 %.

Esperimento III. — *5 febbraio 1895.* — In un grosso cane, del peso di gr. 18760, già operato di tiroidectomia, qualche giorno dopo l'operazione si verificò un'emorragia interna, probabilmente da qualcuno dei grossi vasi tiroidei. La quantità di sangue perduta fu calcolata approssimativamente a cm³ 160.

Esame del sangue normale:

gr. 0,654 di gl. r. umidi dettero gr. 5.4159 di N, pari a gr. 33,849 % di albumina;
gr. 1,9386 di gl. r. umidi di plasma dettero gr. 0,658 di residuo secco. ossia g. 33.94 %.

Esame del sangue dopo l'emorragia:

gr. 0,7872 di gl. r. umidi dettero gr. 5,4123 % di N, vale a dire, gr. 33,826 % di albumina;
gr. 2,0287 di gl. r. umidi di plasma dettero un residuo secco di gr. 0.7078, ossia di gr. 34.93 %.

Tabella I.

Numero d'ordine	N dei Globuli rossi			Concentrazione dei Globuli rossi			Osservazioni
	Sostanza adoperata in gr.	N % in gr.	Albumina % in gr.	Sostanza adoperata in gr.	Residuo secco in gr.	Residuo secco % in gr.	
I	0. 9834	5. 267	32. 918	2. 2566	0. 7652	33. 9	Prima del salasso.
»	0. 803	5. 439	33. 993	1. 6044	0. 5458	34. 018	Subito dopo il salasso.
II	0. 6788	5. 526	34. 537	1. 4622	—	34. 12	Prima del salasso.
»	0. 7638	5. 594	34. 962	1. 717	—	34. 82	Subito dopo il salasso.
III	0. 654	5. 4159	33. 849	1. 9386	0. 658	33. 94	Prima del salasso.
»	0. 7372	5. 4123	33. 826	2. 0287	0. 7078	34. 93	Dopo ½ ora.

Dagli esperimenti riferiti e dalla qui unita tabella I risulta che, in seguito ad emorragie più o meno gravi, l'organismo si sforza in ogni modo di ristabilire la quantità di liquido circolante nei vasi sanguigni, come è risaputo; e che a fornire questo liquido contribuiscono, non solamente i tessuti (naturalmente in massima parte), ma anche le cellule sanguigne. Infatti io non posso interpretare differentemente il costante, benchè lieve, aumento della concentrazione dei globuli rossi in seguito al salasso. Il leggero aumento del contenuto percentuale di N delle emazie, che è più accentuato nel primo caso in cui il salasso fu anche più abbondante, probabilmente non è solo l'espressione dell'aumento della concentrazione, perchè essi non vanno di pari passo, e sembrano anzi indipendenti l'uno dall'altro.

Th. Lackschewitz [1] osservò, in seguito ai salassi abbondanti come in seguito ad iniezioni endovenose di grandi quantità di soluzione fisiologica di NaCl, una diminuzione notevole della concentrazione delle emazie, che M. Bleibtreu [2] non potè confermare. Dall'aver ottenuto uguali risultati in entrambi i casi, il Lackschewitz concluse che la linfa penetrata in circolo dopo gli abbondanti salassi viene presa dalle emazie, onde diminuisce la loro concentrazione.

I miei esperimenti non confermano l'opinione dell'Autore, anzi, come dissi, stanno a dimostrare piuttosto una cessione di acqua da parte dei corpuscoli rossi, ciò che sarebbe meglio d'accordo con i bisogni dell'organismo.

Un fenomeno simile a quello descritto dal Lackschewitz è probabile che si verifichi qualche tempo dopo il salasso, quando la quantità di liquido plasmatico è ritornata normale e il sangue è diventato relativamente povero di emazie. Se ciò fosse confermato, la diversità fra i miei risultati e quelli del Lackschewitz potrebbe esser cagionata dall'aver egli esaminato il sangue dopo un intervallo maggiore dal momento del salasso.

Dai miei esperimenti risulta inoltre che la quantità di acqua che il globulo cede, dipende dalla sua concentrazione prima del salasso. Infatti nel primo esperimento, in cui trattavasi di un cane a digiuno, durante il quale la concentrazione delle emazie aumenta (v. in seguito), la perdita di acqua di queste è minore di quella che si osserva negli altri due esperimenti. Evidentemente i globuli rossi hanno dei limiti, entro i quali può oscillare il loro contenuto acquoso, senza che ne soffrano notevolmente.

4. — Influenza delle iniezioni endovenose di soluzione 0,7 % di NaCl.

Esperimento I. — *25 gennaio 1895.* — Cagna adulta, del peso di gr. 9100, da alcuni giorni digiuna. Sottrazione di cm³ 300 di sangue e successiva

[1] Th. Lackschewitz, *Ueber die Wasseraufnahmefähigkeit der roth. Blutkörperch., etc.* (In.-Diss., Dorpat, 1892.)

[2] Loc. cit.

iniezione di una corrispondente quantità di soluzione 0,7 % di NaCl a 38°C.

Esame del sangue normale:

gr. 0,8595 di gl. r. umidi dettero gr. 5,375 % di N, pari a gr. 33,593 % di albumina;

gr. 1,6963 di gl. r. umidi di plasma dettero un residuo secco di gr. 0,5796, ossia di gr. 34,168 %.

Esame del sangue pochi minuti dopo l'iniezione:

gr. 0,7584 di gl. r. umidi dettero gr. 5,224 di N, pari a gr. 32,65 % di albumina;

gr. 1,6796 di gl. r. umidi di plasma dettero un residuo secco di gr. 0,4504, ossia di gr. 26,756 %.

Esperimento II. — *5 febbraio 1895.* — Grosso cane, del peso di gr. 17900, stiroidato.

Dalla carotide si estraggono circa 440 cm³ di sangue, e subito gli si iniettano cm³ 500 di soluzione 0,7 % di NaCl alla temperatura di 38°C.

Esame del sangue normale:

gr. 0,7372 di gl. r. umidi dettero gr. 5,4123 % di N, pari a gr. 33,826 % di albumina;

gr. 2,0287 di gl. r. umidi di plasma dettero un residuo secco di gr. 0,7087, ossia di gr. 34,93 %.

Esame del sangue dopo l'iniezione:

gr. 0,7899 di gl. r. umidi dettero gr. 5,139 % di N, pari a gr. 32,118 % di albumina;

gr. 1,318 di gl. r. umidi di plasma dettero un residuo secco di gr. 0,4441, ossia di gr. 33,69 %.

Esperimento III. — *19 marzo 1895.* — Cane bianco, sano, da lungo tempo vivente nel laboratorio, del peso di gr. 5490.

Salasso di cm³ 170 di sangue, e dopo iniezione di cm³ 200 di soluzione 0,7 % di NaCl a 39°C.

Esame del sangue normale:

gr. 0,6788 di gl. r. umidi dettero gr. 5,526 % di N, pari a gr. 34,537 % di albumina;

gr. 1,4622 di gl. r. umidi di plasma dettero un residuo secco di gr. 34,12 %.

Esame del sangue dopo l'iniezione:

gr. 0,7514 di gl. r. umidi dettero gr. 5,246 % di N, pari a gr. 32,787 % di albumina;

gr. 1,7022 di gl. r. umidi di plasma dettero un residuo secco di gr. 26,642 %.

Tabella II.

Numero d'ordine	N dei globuli rossi			Concentrazione dei globuli rossi			Osservazioni
	Sostanza adoperata in gr.	N % in gr.	Albumina % in gr.	Sostanza adoperata in gr.	Residuo secco in gr.	Residuo secco % in gr.	
I	0. 8595	5. 375	33. 593	1. 6963	0. 5796	34. 168	Sangue normale.
»	0. 7584	5. 224	32. 65	1. 6796	0. 4504	26. 756	Dopo l'iniezione di NaCl 0,7 %
II	0. 7372	5. 4123	33. 826	2. 0287	0. 7087	34. 93	Sangue normale.
»	0. 7899	5. 139	32. 118	1. 318	0. 4441	33. 69	Dopo l'iniezione di NaCl 0,7 %
III	0. 6788	5. 526	34. 537	1. 4622	—	34. 12	Sangue normale.
»	0. 7514	5. 246	32. 787	1. 7022	—	26. 642	Dopo l'iniezione di NaCl 0,7 %

Questi risultati, raccolti nella tabella II, confermano quelli di S. Kröger [1] e di Th. Lackschewitz,[2] in ciò che riguarda la capacità dei corpuscoli rossi di assumere notevoli quantità di acqua, in seguito alla diluzione del sangue con soluzione fisiologica di cloruro sodico; capacità che, come dissi avanti, fu recentemente negata da M. Bleibtreu.[3]

I corpuscoli rossi, dunque, cedono acqua e si concentrano quando l'organismo viene ad essere improvvisamente impoverito di liquido, e ne assumono avidamente quando se ne mette a loro disposizione una gran quantità, probabilmente per cederla in seguito al plasma e agli altri tessuti, a grado a grado. La quantità di acqua che possono immagazzinare a un dato

[1] S. Kröger, *Ein Beitrag zur Physiologie des Blutes.* (In.-Diss., Dorpat, 1892.)

[2] Loc. cit., e Pflüger's Arch., Bd. LIX, pag. 61, 1895.

[3] Loc. cit.

momento, trovandosi in condizioni normali, è però superiore di molto a quella che possono cedere nelle medesime condizioni.

Con queste osservazioni non si vuol negare che, all'infuori delle eccessive diluzioni o condensazioni del sangue, i corpuscoli rossi mantengono un grado più o meno costante di concentrazione; per ciò non capisco perchè M. Bleibtreu abbia voluto infirmare le osservazioni del Lackschewitz, basandosi precipuamente sulla costanza del volume e del contenuto proteico delle emazie in condizioni normali, che anch'io ho riscontrata esatta.

Queste osservazioni giustificano solamente l'affermazione che i globuli rossi viventi sono i regolatori del contenuto acquoso del sangue, quando questo subisce delle profonde oscillazioni nella sua condensazione; ma non negano che normalmente essi abbiano un costante ricambio acquoso, come lo hanno gli elementi morfologici degli altri tessuti.

È probabile, inoltre, che i fatti da noi osservati dipendano dal grado isotonico, ossia dalla tensione osmotica del liquido, in contatto del quale vengono a trovarsi le emazie come risulterebbe dai recenti esperimenti dell'Hedin,[1] il quale ha constatato che i corpuscoli rossi si rigonfiano o si raggrinzano, modificando notevolmente il loro volume, a seconda che si trovano in presenza di soluzioni saline meno o più concentrate, e che esiste per ogni sale una data e costante pressione osmotica, o equivalente isotonico, per il quale il volume delle emazie non subisce alcuna modificazione.

Ora, in condizioni ordinarie, la diluzione del sangue non può avvenire che per liquidi aventi una pressione osmotica minore del plasma; sicchè, in simili condizioni, debbono verificarsi nell'organismo fenomeni identici a quelli da noi osservati sperimentalmente.

Il contenuto percentuale di N delle emazie, determinato in tutti i casi contemporaneamente alla loro concentrazione, mi permette inoltre di osservare che, non è possibile interpretare

[1] S. G. Hedin, *Ueber die Einwirkung einiger Wasserlösungen auf das Volumen der rothen Blutkörperchen.* (Skand. Arch. f. Physiol., Bd. V, pag. 207, 1895.) — *Ueber den Einfluss von Salzlösungen auf das Vol. der roth. Blutk.* (Ibid., pag. 238.) — *Die osmotische Spannung des Blutes.* (Ibid., pag. 377.)

le lievi perdite di sostanza proteica come un effetto dell'assunzione di acqua, ossia come diminuzioni relative, allo stesso modo come non fu possibile interpretare gli aumenti del contenuto azotato, in seguito ai salassi abbondanti, come dovuti alla concentrazione delle emazie. Infatti non esiste una corrispondenza tra la diminuzione della concentrazione e la diminuzione del contenuto percentuale di N. Così, p. e., nel I esperimento, ad una diminuzione di N di gr. 0,151 °/₀ corrisponde una diminuzione di gr. 7,412 °/₀ nella concentrazione delle emazie; mentre nel II ad una diminuzione di N di gr. 0,2733 °/₀ corrisponde una diminuzione di concentrazione di soli gr. 1,24 °/₀; e nel III con una diminuzione di N di gr. 0,28 °/₀ si trova coincidere una diminuzione nella concentrazione di gr. 7,478 °/₀.

Altri fattori, per ora ignoti, debbono essere la causa di questa varietà negli effetti delle iniezioni di abbondanti quantità di liquido nel sangue.

5. — Influenza dell'anemia da salassi ripetuti.

Le ripetute sottrazioni di considerevoli quantità di sangue com'è noto, eccitano l'ematopoesi; e i globuli rossi neo-formati molto probabilmente non hanno la medesima composizione chimica quantitativa dei globuli adulti; anzi, per ciò che riguarda l'emoglobina, si ammette generalmente che l'anemia conseguente a ripetute perdite sanguigne è accompagnata da un minor contenuto delle emazie in emoglobina. Immediatamente dopo un salasso, anche abbondante, può essere alterato principalmente il rapporto quantitativo tra cellule e plasma; ma successivamente, con l'ingresso delle emazie neo-formate, una medesima quantità di poltiglia corpuscolare conterrà emazie in tutti gli stati intermedi tra le giovanissime e le più vecchie; onde la composizione percentuale complessiva verrà certamente ad esserne modificata.

J. G. Otto,[1] in seguito a salassi del 17,9 °/₀ e del 19,8 °/₀ della quantità presuntiva di sangue, trovò che il numero dei

[1] J. G. Otto, *Untersuch. über die Blutkörperchenzahl und den Hämoglobingehalt des Blutes.* (Pflüger's Arch., Bd. XXXVI, 1885.)

corpuscoli rossi tornava normale entro 5 e 7 giorni, mentre l'emoglobina non raggiungeva il valore primitivo che in capo a 13 e 17 giorni.

J. E. Buntzen [1] trovò che la rigenerazione dell'emoglobina, dopo sottrazioni dell'8,5-33,9 °/₀ della presuntiva quantità di sangue dell'animale, avveniva in 7 o rispettivamente 34 giorni.

Negli esperimenti sui gatti di P. Lackschewitz, [2] dopo 9 giorni erano riparate perdite di sangue dell'8-11 °/₀.

Tutti questi osservatori sono concordi nell'ammettere che la rigenerazione dell'emoglobina è più lenta di quella dei globuli rossi.

Io credo, però, di avere evitato la causa d'errore derivante da queste condizioni, scegliendo sempre per gli esperimenti, nei quali era necessario prendere dei saggi di sangue più volte consecutivamente, degli animali molto grandi, nei quali cioè la massa totale del sangue era assolutamente considerevole, e prendendo i saggi di sangue in quantità piccolissime (12-15 cm³) e ad intervalli di tempo possibilmente grandi. Se non si osservano queste precauzioni, specialmente quando gli animali non possono rifarsi delle perdite subìte con un'alimentazione abbondante, si cade inevitabilmente nell'errore di attribuire eventuali diminuzioni del contenuto percentuale in N alle condizioni sperimentali cui è sottoposto l'animale, mentre esse sono essenzialmente dovute all'oligocromemia da salasso.

L'influenza dell'anemia da salassi ripetuti sulla composizione delle emazie si rileva dal seguente

Esperimento. — *10 decembre 1894.* — A un cane giovane, vivace, di pelo corto e rossastro, del peso di gr. 4860, furono tolti nella prima volta cm³ 100 di sangue, che servirono per l'*esame del sangue normale:*

gr. 0,3889 di gl. r. umidi dettero un contenuto in N di gr. 5,875 °/₀₀ pari a gr. 36,718 °/₀ di albumina;

gr. 2,945 di sangue dettero un residuo secco di gr. 0,6401, ossia di gr. 21,75 °/₀.

[1] Hofmann-Schwalbe's Jahresbericht, etc., Bd. VIII, 2 Th., pag. 231.

[2] P. Lackschewitz, *Untersuch. über die Zusammensetzung des Blutes hungernd. und durstend. Thiere.* (In.-Diss., Dorpat, 1893.)

14 decembre 1894. — Seconda sottrazione di sangue di cm³ 80 circa.

20 decembre 1894. — Peso dell'animale gr. 4050.

Terza sottrazione di sangue di circa 50 cm³, che furono adoperati per l'*esame del sangue dopo il 2° salasso:*

gr. 0,6112 di gl. r. umidi dettero gr. 5,595 % di N, pari a gr. 34,968 % di albumina;

gr. 4,5122 di sangue dettero un residuo secco di gr. 0,7653, ossia di gr. 16,96 %;

gr. 14,9776 di siero dettero un residuo secco di gr. 1,0583, ossia di gr. 7,132 %.

Dopo il terzo salasso, l'animale si trovava ancora in condizioni generali soddisfacenti.

24 decembre 1894. — Peso gr. 4100. Il cane sta benissimo; mangia voracemente.

8 gennaio 1895. — Si tolgono soli 25 cm³ di sangue, che servono per l'*esame del sangue dopo il 3° salasso:*

gr. 0,492 di gl. r. umidi dettero gr. 5,264 % di N, pari a gr. 32,9 % di albumina;

gr. 0,486 di gl. r. umidi di plasma dettero un residuo secco di gr. 0,1492, ossia di gr. 30,6994 %;

gr. 2,0434 di siero dettero un residuo secco di gr. 0,15, ossia di gr. 7,34 %.

Non furono fatti altri salassi; l'animale fu lasciato a sè stesso, senza

Tab

Numero d'ordine	N dei globuli rossi			Concentrazione dei globuli rossi			Residuo secco del sangue		
	Sostanza adoperata in gr.	N % in gr.	Albumina % in gr.	Sostanza adoperata in gr.	Residuo secco in gr.	Residuo secco % in gr.	Sostanza adoperata in gr.	Residuo secco in gr.	[illegible]
I	0.3889	5.875	36.718	—	—	—	2.945	0.6401	[illegible]
»	0.6112	5.595	34.968	—	—	—	4.5122	0.7653	[illegible]
»	0.492	5.264	32.9	0.486	0.1492	30.699	—	—	[illegible]
»	0.6726	5.513	34.456	—	—	—	1.5053	0.3836	[illegible]

una alimentazione speciale e diversa da quella degli altri cani, consistente in pane e carne.

23 gennaio 1895. — Peso dell'animale: gr. 5020. Visto che l'animale aveva raggiunto, anzi di poco sorpassato il peso iniziale, si prese un ultimo saggio di sangue.

Esame del sangue:

gr. 0,6726 di gl. r. umidi dettero gr. 5,513 % di N, pari a gr. 34,456 % di albumina;

gr. 1,5053 di sangue dettero un residuo secco di gr. 0,3836, ossia di gr. 25,48 %.

La massima perdita subìta, dopo il 3° salasso, è, dunque, di gr. 0,611 % di N, pari a gr. 3,818 di albumina su 100 gr. di gl. r. umidi.

Evidentemente, il cane si venne in seguito rifacendo delle perdite subìte, essendo aumentato il contenuto percentuale in N dei globuli rossi, ciò che era dimostrato anche dall'aumento del peso del corpo e dall'abbondante pannicolo adiposo.

Però l'N non aveva ancora raggiunto, 43 giorni dopo il primo salasso, la cifra normale, (ved. Tab. III) benchè l'animale si trovasse in condizioni floride: egli presentava, a quell'epoca, ancora un deficit di N di gr. 0,363, pari a gr. 2,262 % di albumina.

Residuo secco del siero			OSSERVAZIONI
	Residuo secco in gr.	Residuo secco % in gr.	
	—	—	Sangue normale.
76	1.0583	7.132	Dopo il 2° salasso.
34	0.15	7.34	Dopo il 3° salasso.
	—	—	Dopo 15 giorni dall'ultimo piccolo salasso, e circa un mese dall'ultimo salasso considerevole.

Ciò dimostra quanto sia lungo il tempo necessario al ristabilimento completo del contenuto normale in N delle emazie, in seguito a salassi abbondanti e ripetuti.

Degno di nota è in questo caso l'abbassamento della concentrazione delle emazie, che coincide col minimo contenuto $^0/_0$ di N; abbassamento che risulta evidente il giorno 8 gennaio, paragonandolo ai valori normali degli altri cani, benchè non fosse stata determinata tutte le volte la concentrazione. Qui si ha dunque, un risultato opposto a quello che, come vedremo, si ha nel digiuno, in cui l'N delle emazie progressivamente diminuisce, mentre aumenta la loro concentrazione. Quella che volgarmente si dice acquosità del sangue nell'anemia, non consiste solamente in una preponderanza del plasma rispetto ai corpuscoli rossi, ma anche in un contenuto acquoso maggiore di questi. In questo caso, però, la minor concentrazione delle emazie, non è in relazione con l'ingresso improvviso nel circolo di quantità considerevoli di liquido, come negli esperimenti di diluzione del sangue, ma, probabilmente col minor contenuto loro in sostanze solide, e specialmente in sostanze azotate.

Più che in altri casi, mi sembra particolarmente interessante indagare negli stati anemici quanto della diminuzione di N sia da attribuire all'emoglobina e quanto alla proteina dello stroma. Mancando di questa conoscenza, è impossibile dire per ora se la diminuzione dell' N $^0/_0$ dei globuli rossi in seguito a salassi ripetuti, sia solamente l'espressione del minor contenuto in emoglobina delle giovani emazie, o sia anche conseguenza della partecipazione di queste alle modificazioni del ricambio materiale, osservate dopo gravi emorragie, le quali, com'è noto, determinano un'abbondante distruzione di materiali azotati nell'organismo.

Abbiamo osservato che le emazie, pur conservando quasi normale la loro materia azotata, possono immagazzinare una quantità considerevole di acqua, con molta probabilità solo temporaneamente, per poi cederla al plasma e per questo ai tessuti o agli apparecchi escretori: ciò accade quando considerevoli quantità di liquido improvvisamente penetrano nel sangue.

Ora osserviamo che le emazie contemporaneamente possono presentarsi assai povere di sostanza azotata e assai ricche di acqua, all'infuori di qualsiasi abbondante introduzione di liquidi nel sangue. Ognun vede però, come non vi sia alcuna corrispondenza tra la prima osservazione e quest'ultima. Lì si tratta di una lieve diminuzione dell'N, forse relativa all'aumentato volume dei globuli imbevuti di acqua; qui, di una diminuzione considerevole dell' N, non solamente relativa alla diminuzione della concentrazione, ma assoluta e duratura. Son due fatti del tutto differenti; e, probabilmente, nel secondo caso, l'aumento del contenuto acquoso delle emazie è secondario alla diminuzione della sostanza proteica; forse si tratta di una vera sostituzione di plasma in luogo della sostanza solida nel globulo rosso, che altrimenti verrebbe ad esser deformato, perdendo insieme alcune delle sue proprietà fisiche utili nella circolazione capillare.

Se le alterazioni osservate nell'anemia da salassi dovranno esser considerate tutte o in massima parte come dovute all'ingresso delle emazie giovani nel circolo, il reperto della diminuita concentrazione dei globuli rossi si spiega anche bene, essendo noto che gli elementi cellulari sono tanto più ricchi di acqua quanto più son giovani. In ogni elemento morfologico l'ulteriore differenziamento va di pari passo con una diminuzione del contenuto acquoso. Lo stesso fatto si verificherebbe nei globuli rossi, il cui differenziamento è dato dall'accumularsi in essi dell'emoglobina.

6. — Modificazioni delle emazie nel digiuno.

Lo studio del sangue nel digiuno fu fatto da molti, e con risultati assai degni di nota. Dall'insieme delle ricerche eseguite risulta che, come si esprime il Luciani,[1] « .... durante l'inanizione non è principalmente il sangue che fa le spese, vale

[1] L. Luciani, *Fisiologia del digiuno*, Firenze, 1889.

a dire fornisce gli alimenti occorrenti per vivere agli altri tessuti, » ciò che era, in gran parte, prevedibile, considerata l'alta funzione del sangue e la sua importanza per la vita degli altri tessuti.

La quantità totale, determinata da Heidenhain,[1] da Panum[2] e da Voit[3] col metodo di Welcker, diminuisce approssimativamente come il peso del corpo.

Relativamente ai singoli componenti del sangue, secondo Malassez,[4] nel digiuno si verifica un aumento relativo del numero dei globuli rossi e del contenuto emoglobinico del sangue (Hermann e Groll),[5] almeno nei primi giorni; ma a quest'aumento può seguire una relativa diminuzione delle emazie e dell'emoglobina (Malassez, Andreesen).[6] Secondo Rollett,[7] il contenuto emoglobinico del sangue si altera poco; più che il digiuno completo, un'alimentazione povera di N diminuirebbe l'emoglobina, mentre un'alimentazione ricca di N l' aumenta (Subbotin).[8] Così si spiegherebbe il fatto osservato dal Rollett, che il contenuto emoglobinico del sangue degli erbivori aumenta nel digiuno, durante il quale essi vivono della propria albumina.

Anche se si può ammettere una diminuzione assoluta del numero dei globuli rossi e dell'emoglobina, questa viene ad esser mascherata dall'aumento relativo, dovuto all' ispessimento del sangue. La distruzione degli elementi morfologici del sangue sarebbe, dunque, durante il digiuno molto minore della distruzione del plasma; come, quando gli animali tornano ad

[1] Heidenhain, *Disquisit. criticae experimentales, etc.*, Halis, 1857.

[2] Panum, *Experim. Untersuch. über die Veränderung. der Mengenverhältnisse des Blutes und seiner Bestandth. durch die Inanition.* (Virchow's Arch., Bd. XXIX, pag, 241, 1864.)

[3] Voit, *Ueber die Verschiedenheiten der Eiweisszersetzung beim Hungern.* (Zeitschr. f. Biol., Bd. II, pag. 317, 1866.)

[4] Malassez, *Recherch. sur quelques variations, etc.* (Arch. de physiol. norm. et pathol., 1875.)

[5] Hermann und Groll, *Untersuch. über den Hämoglobingehalt des Blutes bei vollständig. Inanition.* (Pflüger's Arch., Bd. XLIII, pag. 239, 1888.)

[6] Andreesen, *Ueber die Ursachen der Schwankungen im Verhältniss der roth. Blutkörperchen zum Plasma.* (In.-Diss., Dorpat, 1883.)

[7] Rollett, *Physiol. des Blutes.* (In Hermann's Handbuch, etc., Bd. IV, 1, pag. 70.)

[8] *Zeitschr. f. Biol.*, Bd. XII, pag. 515, 1876.

alimentarsi, è il plasma che prima si ristabilisce, onde si ha una notevole diminuzione relativa delle emazie.

Non dev' essere dimenticato poi, che durante l'inanizione acuta, la proprietà neoformativa e rigeneratrice dei tessuti non è abolita. Ma che questa verità possa estendersi anche al sangue non appare molto evidente dal lavoro del Morpurgo.[1] Pochissimo vi si trova, infatti, che riguardi l'ematopoesi nel digiuno: il midollo osseo non fu studiato, e riguardo alla milza di animali giovani egli così si esprime: « Nella milza del coniglio lattante morto d'inanizione vidi qualche cellula gigante con nucleo centrale in gemmazione (1-2 per sezione trasversa dell'organo). Anche nella milza giovane pare persista ad onta dell'inanizione l'attività ematopoetica. »

Le considerazioni, che fa il prof. Luciani a proposito del sangue durante l'inanizione acuta, è bene che siano ricordate testualmente. Egli dice:[2] « Ma se mancano argomenti per ammettere — anche in via puramente ipotetica — che in un periodo qualunque dell'inanizione, si abbia un aumento assoluto del numero dei corpuscoli rossi del sangue; non si può d'altra parte negare, che possa, anzi debba aver luogo il fatto opposto, che cioè il numero delle emazie vada lentamente diminuendo durante il digiuno protratto, anche ammesso che esse, insieme agli elementi del tessuto nervoso, offrano in confronto agli elementi degli altri tessuti, una particolare resistenza al consumo. » Tuttavia, nel caso del Succi, egli nega una diminuzione assoluta delle emazie, e conclude osservando, che « Tutto... induce a ritenere che le oscillazioni della curva E rappresentino semplici variazioni *relative* del numero delle emazie, dipendenti da condensamenti e diluzioni del sangue. » Il Luciani estende poi la speciale resistenza al consumo dell'emoglobina, osservata da Hermann e Groll, » all'insieme dei piccoli organismi rappresentati dalle emazie o corpuscoli rossi. Mentre infatti — egli continua — non possiamo concepire una distruzione, alterazione

---

[1] Morpurgo, *Sul processo fisiologico di neoformazione cellulare durante l' inanizione.* (Arch. p. le scienze mediche, vol. XII, pag. 395.)

[2] Loc. cit.

o consumo di emazie senza effusione di emoglobina nel plasma sanguigno (?) e quindi perdita di essa per le urine; invece possiamo benissimo concepire, anzi facilmente dimostrare coll'osservazione diretta, un parziale consumo o dissolvimento di emoglobina, senza che le emazie, divenute più pallide, diventino incapaci di vivere e formare nuova sostanza colorante. Sicchè a me sembra incontestabile che la resistenza che mostra l'emoglobina durante l'inanizione, sia una dipendenza e forse la conseguenza di una speciale resistenza al consumo di cui godono le emazie che la contengono e la elaborano. »

Le considerazioni del prof. Luciani sono basate, oltre che sulle ricerche fatte nel Succi, sul lavoro di Hermann e Groll. Ora, osservando bene i dati numerici forniti da questi Autori, ci si convince che l'aumento del quoziente emoglobinico, essendo in moltissimi casi assai lieve, non è da credere che la resistenza speciale dell'emoglobina nel digiuno sia considerevole. Inoltre si può osservare:

1. che gli stessi Hermann e Groll dicono (a pag. 243) che il quoziente emoglobinico negli esperimenti in cui il digiuno si protrasse più a lungo (esp. 13,5, 8, 7) diminuisce fortemente invece di aumentare;

2. che in molti esperimenti una piccola parte del leggero aumento del detto quoziente è dovuto alla diminuzione del residuo secco del sangue, ossia del divisore (come negli esp. 6, 5, 3, 2, 1, 10, 14).

3. che nell'unico esperimento fatto sul cane (esp. 16), l'aumento del quoziente è affatto insignificante, mentre è considerevole l'aumento della concentrazione del sangue;

4. che finalmente ai molti esperimenti fatti sui conigli, bisogna applicare la regola stabilita dal Rollett, vale a dire che negli erbivori durante il digiuno viene ad aumentare il contenuto emoglobinico del sangue per il fatto d'essere trasformati, per adoperare un concetto del Bernard, in animali carnivori.

Secondo P. Lackschewitz,[1] il contenuto emoglobinico diminuì, durante il digiuno, in due gatti sopra tre; nel terzo osservò

[1] Loc. cit.

un leggero aumento. Nell'unico esperimento fatto sul cane, lo stesso Autore trovò un aumento solo *relativo* dell'emoglobina, tanto nel sangue totale che negli stessi corpuscoli rossi.

Il residuo secco del sangue fu trovato da Hermann e Groll in molti casi diminuito, mentre nei primi giorni aumentava; solo in alcuni esperimenti l'aumentare del residuo secco fu progressivo sino al termine del digiuno. È da notarsi, però, che la diminuzione del residuo secco del sangue fu dagli Autori osservato nel coniglio, mentre nel gatto e nel cane fu quasi costante l'aumento.

I gatti di Voit [1] presentano un aumento del residuo secco del sangue, dell'albumina e delle emazie (relativo).

Anche P. Lakscphewitz trovò aumento della concentrazione del sangue, del siero, e, nel maggior numero dei casi, dei globuli rossi, ma nel cane ciò fu in modo speciale evidente.

Si può riassumere ciò che sinora si conosce sulle alterazioni del sangue durante l'inanizione acuta nelle seguenti proposizioni:

1° Nei gatti e nei cani, il digiuno produce una concentrazione del plasma e dei globuli rossi.

2° La massa totale del sangue diminuisce approssimativamente come il peso del corpo; e la vecchia opinione di De Martigny, di Jones e anche di Chossat, che il sangue subisce enormi perdite, nel digiuno, non è esatta.

3° L'aumento o la diminuzione osservati nel numero dei corpuscoli rossi e nella quantità di emoglobina sono relativi agl'ispessimenti o alle diluzioni del sangue (Luciani).

4° Ma, poichè il volume totale del sangue diminuisce, benchè in relazione quasi costante col peso del corpo, di conseguenza, nel digiuno, v'ha una diminuzione assoluta delle emazie, che però dev'esser molto minore e molto più lenta della distruzione assoluta del plasma.

Non ostante le ricerche menzionate, resta pur sempre una questione fondamentale da risolvere. Le emazie dei mammiferi

[1] Loc. cit.

sono principalmente costituite di emoglobina e di citoglobulina. Ma lo studio colorimetrico dell'emoglobina, a cagione della concentrazione maggiore che, durante il digiuno, subiscono il plasma e gli stessi globuli rossi, nulla può rivelarci sulle modificazioni della costituzione chimica quantitativa di questi ultimi. In altre parole, dato che i corpuscoli rossi, durante il digiuno, subiscano delle perdite nel loro contenuto percentuale di sostanze proteiche, per il fatto del condensamento loro e del sangue in *toto*, la ricerca quantitativa dell'emoglobina in questo, non ci può fare accorti di quelle perdite, non ostante che l'emoglobina sia il principale costituente azotato delle emazie. A noi può così sfuggire un'alterazione essenziale, se non volgiamo le nostre ricerche, non più al sangue *in toto*, ma alle emazie isolate dal plasma. È appunto mettendoci su questa nuova via che potremo, con probabilità, risolvere la questione, se gli elementi formati del sangue hanno veramente una speciale resistenza al digiuno, paragonabile a quella già dimostrata per il sistema nervoso centrale.

Sinora io mi sono limitato a studiare le modificazioni del contenuto in materia azotata delle emazie, durante l'inanizione acuta; e i risultati ottenuti, come si vedrà in seguito, mentre sfatano in parte la loro supposta resistenza speciale, incoraggiano ad estendere le ricerche alle altre sostanze organiche e saline.

Il fatto che nel digiuno, tanto dei serpenti,[1] come de'mammiferi,[2] la quantità totale delle albumine del plasma subisce solo una lieve diminuzione (con aumento della globulina e diminuzione della serina), non è punto l'espressione di una resistenza del sangue al digiuno, perchè le albumine circolanti sono d'origine esteriore, tanto nello stato normale che durante l'inanizione acuta (Voit). Se nel digiuno si verificano alterazioni delle emazie, consistenti in una diminuzione del loro contenuto pro-

[1] E. Tiegel, Pflüger's Arch., Bd. XXIII, pag. 278, 1880.
[2] A. E. Burckhardt, *Beiträge zur Chemie und Physiol. des Blutserums*, (Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. XVI, pag. 322, 1883.)

teico, ciò ha tanto maggiore importanza, in quanto che il plasma contiene anche nei periodi più avanzati del digiuno quantità di poco inferiori alla norma delle due sieroproteine.

Io non posso disconoscere che i risultati di tutte le indagini fatte finora suggerirono concordemente il pensiero che il sangue avesse una resistenza eccezionale al digiuno: l'aumento, o almeno la non considerevole diminuzione, del quoziente emoglobinico e del numero dei globuli rossi, la lieve diminuzione del volume complessivo del sangue in confronto a quella di altri tessuti, la diminuzione anche leggerissima del contenuto proteico del plasma. Il primo, però, è, senza alcun dubbio, apparente, e dovuto alla condensazione del sangue e delle emazie; la seconda è l'espressione dell'adattamento della quantità di sangue alla massa corporea, e forse è dovuta anche, in parte, al fatto che la combustione dei tessuti dà sempre luogo alla formazione di acqua, che può essere in piccola quantità ritenuta: la lieve diminuzione delle albumine circolanti può essere messa d'accordo sia con un adattamento dell' organismo a un minore bilancio di N, sia col continuo ingresso nel circolo di proteina dei tessuti che si vengono distruggendo; quest'ultimo fatto, in cui rientra anche la diminuzione del contenuto in N delle emazie che dimostrerò in seguito, spiega, poi, benissimo l' aumento della sieroglobulina, che, forse, non è che la forma circolante della citoglobulina di cui sono composti essenzialmente gli elementi cellulari di tutti i tessuti viventi, inclusi i globuli rossi del sangue.

Dagli esperimenti che seguono si potrà, credo, facilmente rilevare se essi hanno anche parte nel deficit generale dell' organismo, o se, a guisa di parassiti, nutrendosi a spese degli altri tessuti, conservano la loro composizione normale.

Esperimento I. — Cane adulto, di circa 7–8 anni, abbastanza ben fornito di pannicolo adiposo, del peso di gr. 20330. Il giorno 7 decembre 1894 gli si tolse la solita piccola quantità di sangue dalla giugulare destra, e quindi fu messo in una stallina appartata e riscaldabile, a digiuno. Tutti i giorni, alla medesima ora, fu pesato, e dopo gli furono instillati con la sonda esofagea 200 cm^3 di acqua di fonte.

Esame del sangue normale:

gr. 0,7106 di gl. r. umidi dettero gr. 5,634 % di N, pari a gr. 35,212 % di albumina;
gr. 3,3046 di sangue dettero un residuo secco di gr. 0,7834, ossia di gr. 23,66 %;
gr. 2,1734 di siero dettero un residuo secco di gr. 0.17, ossia di gr. 7,803 %.

8 decembre 1894. — Peso dell'animale:				gr. 19900
9	»	»	»	» 19630
10	»	»	»	» 19110
11	»	»	»	» 18800
12	»	»	»	» 18630
13	»	»	»	» 18230

Il cane ha defecato. Peso delle feci, quasi solide: gr. 120.

14 decembre 1894. — Peso dell'animale:				gr. 18000
15	»	»	»	» 17700
16	»	»	»	» 17420
17	»	»	»	» 17000
18	»	»	»	» 16570

L'animale presenta degli stimoli sessuali intensi; alla semplice vista di una cagna, diventa irrequieto e ha delle perdite seminali.

Esame del sangue all'undecimo giorno di digiuno:

gr. 0,685 di gl. r. umidi dettero gr. 5,518 % di N, ossia gr. 34,487 % di albumina;
gr. 1,917 di sangue dettero un residuo secco di gr. 0,4774, ossia di gr. 24,39 %;
gr. 8,3943 di siero dettero un residuo secco di gr. 0,7553, ossia di gr. 8,997 %.

19 decembre 1894. — Peso dell'animale:				gr. 16230
20	»	»	»	» 15950
21	»	»	»	» 15830
22	»	»	»	» 15670

Negli ultimi giorni le condizioni generali dell'animale peggiorarono. Il giorno 22, prima che io giungessi in tempo per prendere un ultimo saggio di sangue, morì. Gli insoliti stimoli sessuali, che perdurarono negli ultimi giorni, dovettero necessariamente affrettare la morte, per rapido esaurimento del sistema nervoso centrale.

Perdita totale del peso del corpo: cica il 23 %.

Esperimento II. — Cagna di statura media, ma assai ben nudrita e provvista di abbondante pannicolo adiposo, adulta, del peso di gr. 11230.

Il giorno 10 decembre le si tolse una piccola quantità di sangue dalla

giugulare, e fu messa a digiuno. Prese quotidianamente 200 cm³ di acqua di fonte.

Esame del sangue normale:

gr. 0,6508 di gl. r. umidi dettero gr. 5,582 % di N, pari a gr. 34,887 % di albumina;
gr. 1,7497 di sangue dettero un residuo secco di gr. 0,415, ossia di gr. 23,72 %;
gr. 3,3556 di siero dettero un residuo secco di gr. 0,262, ossia di gr. 7,8 %.

11 dicembre 1894.	— Peso dell'animale:		gr.	10870
12	»	»	»	10770
13	»	»	»	10520
14	»	»	»	10350
15	»	»	»	10260
16	»	»	»	10000
17	»	»	»	9870
18	»	»	»	9710
19	»	»	»	9580
20	»	»	»	9460

La cagna sta benissimo. Al 10° giorno di digiuno le si toglie un secondo piccolo saggio di sangue.

Esame del sangue al 10 giorno di digiuno:

gr. 0,6202 di gl. r. umidi dettero gr. 5,45 % di N, pari a gr. 34,0625 % di albumina;
gr. 5,8404 di sangue dettero un residuo secco di gr. 1,3865, ossia di gr. 23,74 %.

21 decembre 1891.	— Peso dell'animale:		gr.	9160
22	»	»	»	9000
23	»	»	»	8800
24	»	»	»	8700
25	»	»	»	8630
26	»	»	»	8440
27	»	»	»	8400
28	»	»	»	8210
29	»	»	»	8160
30	»	»	»	7960
31	»	»	»	7830

Si toglie un terzo saggio di sangue. Le condizioni generali dell'animale sono di molto peggiorate. Il dimagramento è estremo.

Esame del sangue al 21° giorno di digiuno:

gr. 0,7534 di gl. r. umidi dettero gr. 5,165 % di N, pari a gr. 32,281 % di albumina;

gr. 1,2616 di sangue dettero un residuo secco di gr. 0,2885, vale a dire di gr. 22,9 %;

gr. 1,282 di gl. r. umidi di plasma, dettero un residuo secco di gr. 0,415, ossia di gr. 32,371 %.

1 gennaio 1895. — Peso dell'animale:				gr. 7620
2	»	»	»	» 7340
3	»	»	»	» 7000
4	»	»	»	» 7050 (?)
5	»	»	»	» 6750

Morte. Il giorno 4 gennaio, trovandosi la cagna in condizioni assai gravi, si prese un ultimo saggio di sangue.

Esame del sangue al 25° giorno di digiuno:

gr. 0,4924 di gl. r. umidi dettero gr. 5,288 % di N, ossia gr. 33,05 % di albumina;

gr. 1,6746 di gl. r. umidi di plasma dettero un residuo secco di gr. 0,55, ossia di gr. 32,9 %.

Perdita totale del peso del corpo: circa il 30 %.

Esperimento III. — Cane giovanissimo, di alta statura, di razza danese bastardo, piuttosto magro, del peso di gr. 26,150.

Il giorno 31 dicembre 1894 si prende dalla giugulare un primo saggio di sangue; subito dopo comincia il digiuno. Prende quotidianamente 200 cm^3 di acqua di fonte.

Esame del sangue normale:

gr. 1,2048 di gl. r. umidi dettero gr. 5,532 % di N, pari a gr. 34,575 % di albumina;

gr. 1,6382 di gl. r. umidi di plasma dettero un residuo secco di gr. 0,5592, ossia di gr. 34,139 %;

gr. 3,6367 di sangue dettero un residuo secco di gr. 0,9127, ossia di gr. 25,1 %;

gr. 4,2072 di siero dettero un residuo secco di gr. 0,3392, ossia di gr. 8,062 %.

1 gennaio 1895. — Peso dell'animale:				gr. 25520
2	»	»	»	» 25115
3	»	»	»	» 24590
4	»	»	»	» 23840
5	»	»	»	» 23650

6 gennaio 1895. — Peso dell'animale gr. 23170
7 » » » » 22270
8 » » » » 21630
9 » » » » 20800
10 » » » » 20100
11 » » » » 19640
12 » » » » 18510
13 » » » » 17530
14 » » » » 19710

Al 15° giorno di digiuno, trovandosi l'animale in cattive condizioni, si prese un piccolo saggio di sangue.

Esame del sangue al 15° giorno di digiuno:

gr. 0,742 di gl. r. umidi dettero gr. 5,094 % di N, ossia gr. 31,837 % di albumina;
gr. 1,5356 di gl. r. umidi di plasma dettero un residuo secco di gr. 0,4658, ossia di gr. 36,845 %;
gr. 3,2596 di sangue dettero un residuo secco di gr. 0,8588, ossia di gr. 26,346 %.
Perdita del peso del corpo: circa il 36 %.

Esperimento IV. — Grosso cane setter, di pelo nero, molto ben nutrito e con discreto pannicolo adiposo, del peso di gr. 19170.

Il giorno 20 febbraio 1895, dopo aver preso un saggio di sangue, fu messo a digiuno. Il cane prese quotidianamente 250 cm³ di acqua di fonte.

Esame del sangue normale:

gr. 0,6184 di gl. r. umidi, dettero gr. 5,907 % di N, ossia gr. 36,918 % di albumina;
gr. 2,1344 di gl. r. umidi di plasma, dettero un residuo secco di gr. 0,726, ossia di gr. 34,014 %;
gr. 1,425 di sangue dettero un residuo secco di gr. 0,3123, ossia di gr. 21,92 %;
gr. 1,6086 di siero, dettero un residuo secco di gr. 0,1172, ossia di gr. 7,28 %.

21 febbraio 1895. — Peso dell'animale: gr. 18910
22 » » » » 18620
23 » » » » 18430
24 » » » » 18150
25 » » » » 17560
26 » » » » 17510
27 » » » » 17070

Al mattino del 9° giorno di digiuno gli si toglie un secondo saggio di sangue. Il cane servì poi per altri esperimenti.

Esame del sangue al 9° giorno di digiuno:

gr. 0,9914 di gl. r. umidi dettero gr. 5,479 % di N, ossia gr. 34,244 % di albumina:

gr. 2,7284 di gl. r. umidi di plasma, dettero un residuo secco di gr. 0,9348, ossia di gr. 34,32 %;

gr. 3,6062 di sangue, dettero un residuo secco di gr. 0,7814, ossia di gr. 21,668 %;

gr. 1,1976 di siero, dettero un residuo secco di gr. 0.0905, ossia di gr. 7,556 %.

Perdita totale del peso del corpo: circa l'11 %.

Esperimento V. — Cagna adulta, ben nutrita, del peso di gr. 4590. Trattandosi di un piccolo animale, per evitare che la perdita del sangue avesse un'influenza tardiva sulla composizione chimica delle emazie, il saggio del sangue normale fu preso undici giorni prima che cominciasse il digiuno.

Tutti i giorni, durante il digiuno le furono dati cm³ 150 di acqua.

Esame del sangue normale:

gr. 0,7112 di gl. r. umidi dettero gr. 5,689 % di N, pari a gr. 35,556 % di albumina;

gr. 1,8807 di gl. r. umidi di plasma dettero un residuo secco di gr. 0,6773, ossia di gr. 36,013 %;

gr. 2,9782 di sangue dettero un residuo secco di gr. 0,7328, ossia di gr. 24,6 %.

21 febbraio 1895. —	Peso dell'animale:			gr.	4590. Comincia il digiuno.
22	»	»	»	»	4420
23	»	»	»	»	4360
24	»	»	»	»	4300
25	»	»	»	»	4190
26	»	»	»	»	4060
27	»	»	»	»	3940

Al 6° giorno di digiuno si dà alla cagna un pasto composto di

globulina umida di siero di bue, con un contenuto totale di N di gr. 2,71	gr.	70,0
destrina purissima	»	100,0
burro	»	25,0
cloruro sodico	»	2,0
brodo di carne	cm³	450,0

28 febbraio 1895. — Peso dell'animale: gr. 4100
1 marzo » » » 4000
2 » » » » 3880
3 » » » » 3800

Alle 2 pom. si dà alla cagna un secondo pasto, composto di

serina umida di siero di bue, con un contenuto totale di N di gr. 2,112	gr.	70,0
destrina purissima	»	100,0
burro	»	25,0
cloruro sodico	»	2,0
brodo di carne	cm³	450,0

4 marzo 1895. — Peso dell'animale: gr. 3670
5 » » » » 3560
6 » » » » 3450

Il giorno 6 di marzo si prese un secondo saggio di sangue, prima di interrompere il digiuno, che era al suo 13° giorno.

Esame del sangue:

gr. 0,7362 di gl. r. umidi dettero gr. 5,522 % di N, pari a gr. 34,512 % di albumina;
gr. 1,3884 di gl. r. umidi di plasma dettero un residuo secco di gr. 0,4732, ossia di gr. 34,09 %;
gr. 2,531 di sangue dettero un residuo secco di gr. 0,503, ossia di gr. 19,88 %.

Questo esperimento di digiuno, durato 13 giorni e interrotto al 6° e al 10° giorno con alimentazione speciale ricca in idrati di carbonio e grasso, ma povera in albumina, ha dato come risultato una diminuzione dell'albumina globulare di gr. 1,043 0/0. In questo caso, poi, i residui secchi delle emazie e del sangue, invece di aumentare, diminuirono: probabilmente per la quantità considerevole di acqua che l'animale prese durante tutto il periodo di digiuno, oltre ai 900 cm³ di brodo.

Non pare che la somministrazione di quantità considerevoli di sostanze prive di N abbia influenza sul consumo dell'albumina dei globuli rossi.

Tab

Numero d'ordine	N % dei globuli rossi			Concentrazione dei globuli rossi			Residuo secco del sangue		
	Sostanza adoperata in gr.	N % in gr.	Albumina % in gr.	Sostanza adoperata in gr.	Residuo secco in gr.	Residuo secco % in gr.	Sostanza adoperata in gr.	Residuo secco in gr.	
I	0.7106	5.634	35.212	—	—	—	3.3046	0.7834	2
»	0.685	5.518	34.487	—	—	—	1.917	0.4774	2
II	0.6508	5.582	34.887	—	—	—	1.7497	0.415	2
»	0.6202	5.45	34.0625	—	—	—	5.8404	1.3865	2
»	0.7534	5.165	32.281	1.282	0.415	32.371	1.2616	0.2885	2
»	0.4924	5.288	33.05	1.6746	0.55	32.9	—	—	
III	1.2048	5.532	34.575	1.6382	0.5592	34.139	3.6367	0.9127	2
»	0.742	5.094	31.837	1.5356	0.4658	36.845	3.2596	0.8588	2
IV	0.6184	5.907	36.918	2.1344	0.726	34.014	1.425	0.3123	2
»	0.9914	5.479	34.244	2.7234	0.9348	34.32	3.6062	0.7814	2
V	0.7112	5.689	35.556	1.8807	0.6773	36.013	2.9782	0.7328	2
»	0.7362	5.522	34.512	1.3884	0.4732	34.09	2.531	0.503	1

Dando uno sguardo alla Tabella IV, dove sono raccolti i risultati dei cinque esperimenti, si vede come nel I le emazie hanno subito una perdita di gr. 0,116 % di N, pari a gr. 0,725 % di albumina; nel II, di gr. 0,417 % di N, pari a gr. 2,606 % di albumina; nel III, di gr. 0,438 % di N, pari a gr. 2,738 %

Residuo secco del siero		OSSERVAZIONI	Perdita totale di albumina globulare in gr.
Residuo secco in gr.	Residuo secco % in gr.		
0.17	7.803	Sangue normale.	0.725 %
0.7553	8.997	Dodicesimo giorno di digiuno.	
0.262	7.8	Sangue normale.	2.606 %
—	—	Undicesimo giorno di digiuno.	
—	—	Ventunesimo giorno di digiuno.	
—	—	Ventesimosesto giorno di digiuno.	
0.3392	8.062	Sangue normale.	2.738 %
—	—	Decimoquinto giorno di digiuno.	
0.1172	7.28	Sangue normale.	2.674 %
0.0305	7.556	Ottavo giorno di digiuno.	
—	—	Sangue normale, 10 giorni prima del digiuno.	1.043 %
—	—	Tredicesimo giorno di digiuno.	

di albumina; nel IV, una perdita di gr. 0,428 % di N pari a gr. 2, 674 % di albumina; e nel V, di gr. 0, 167 % di N, pari a gr. 1, 043 % di albumina.

Queste perdite possono sembrare, a dire il vero, molto tenui; ma se si pensa all'alto valore funzionale dei corpuscoli rossi

come distributori dell'ossigeno ai tessuti, e al fatto che essi si trovano, anche nei periodi più inoltrati del digiuno, in un ambiente ricco di materiali nutritizi derivanti dai tessuti che si distruggono, quelle perdite acquistano, per quanto sembrino piccole, un'importanza speciale.

Aggiungasi che nel digiuno la concentrazione delle emazie aumenta progressivamente, e che per ciò il rapporto tra sostanza solida e contenuto acquoso si modifica a favore della prima. Non si dimentichi, inoltre, che i valori riportati si riferiscono a 100 gr. di globuli rossi umidi di plasma.

Non è possibile che non siano facilmente rilevate le differenze tra i diversi animali nella perdita dell'N $^0/_0$, indipendentemente dal giorno del digiuno.

Lasciando da parte il V caso, il quale si presenta in condizioni differenti dagli altri, le differenze osservate potrebbero essere abbastanza bene interpretate, facendo tesoro di quanto si conosce sul ricambio generale negl'individui adulti e giovani, grassi e magri, in buone o cattive condizioni di nutrizione, al principio dell'esperimento.

Così, p. es, il I e il II cane erano adulti e abbastanza ben provvisti di pannicolo adiposo: si trovavano, cioè, nelle migliori condizioni per resistere al digiuno e per risparmiare la propria carne. Ora, è proprio in questi due cani che noi osserviamo, al 12° e rispetto all'11° giorno di digiuno, ancora una diminuzione assai lieve dell'N $^0/_0$ delle emazie.

Nel III cane, invece, magro e giovanissimo, troviamo al 15° giorno di digiuno una diminuzione considerevole del contenuto percentuale di N.

Nel IV cane la notevole diminuzione osservata già all'ottavo giorno non può essere interpretata altrimenti, se non ammettendo che un contenuto in N normale molto alto, quale presentava quest'animale prima del digiuno, sia l'unica ragione di un più facile consumo di esso. Per i globuli rossi vi sarebbe, in altre parole, un minimo più o meno fisso di contenuto azotato, al di sotto del quale non potrebbero più continuare a vivere come individui cellulari; minimo, al quale, durante l'inanizione acuta, più presto si avvicinerebbero quanto più ricchi

erano dapprima in sostanza albuminoidea, cedendo il resto, di cui possono, sino a un certo punto, fare a meno, a benefizio dei tessuti più nobili.

Confesso di non sapere altrimenti interpretare anche il risultato, a prima giunta un po' strano, ottenuto nel caso II, in cui è notato al 26° giorno di digiuno un contenuto percentuale di N maggiore che al 21° giorno. La probabile diminuzione assoluta del numero dei corpuscoli rossi e dell'emoglobina nel periodo terminale del digiuno si spiegherebbe allora così: che quelle emazie meno resistenti, in cui condizioni individuali determinarono una maggiore perdita di contenuto azotato, negli ultimi giorni dell'inanizione acuta si distruggono, rimanendo in circolo quelle nelle quali il minimo di contenuto albuminoideo non fu ancora raggiunto. La distruzione delle emazie più povere di sostanza albuminoidea spiegherebbe, così, il risultato ottenuto nel II cane, vale a dire il lieve aumento dell'N $^0/_0$ del 26° sul 21° giorno di digiuno. Eliminati i globuli più poveri di N, i rimanenti debbono naturalmente dare complessivamente un valore percentuale maggiore.

Queste considerazioni insieme con alcuni risultati ottenuti da altri (Hamburger, Viola) e da me stesso, nello studio della resistenza delle emazie a cedere la loro emoglobina, possono valere come sostegno della tesi, che nel sangue circolano sempre, in condizioni normali e patologiche, emazie di varia resistenza e vario contenuto di sostanza azotata.

Ma perchè una distruzione di globuli rossi notevole, si verificherebbe solamente in un periodo assai inoltrato, forse negli ultimi giorni del digiuno? Per ora, io non saprei addurre altra ragione, se non la grave atrofia della milza, l'organo che, dopo il tessuto adiposo, perde più di tutti gli altri del proprio peso: il 71 $^0/_0$, secondo Chossat;[1] il 67 $^0/_0$, secondo Voit.[2] Nel digiuno si avrebbero, forse, condizioni analoghe, rispetto alla resistenza dei globuli rossi, a quelle da me osservate in seguito alla sple-

[1] Chossat, *Mém. present. par divers sav. à l'Acad. roy. d. sciences de l'Inst. de France*, VIII, pag. 438, 1843.

[2] Voit, *Physiol. d. allg. Stoffwechsels, etc.* (In Hermann's Handbuch, Bd. VI, 1 Th., pag. 97.)

nectomia,[1] quando ebbi occasione di mostrare quale azione deprimente — azione catatonistica — ha la milza sulla resistenza delle emazie a cedere la loro emoglobina.

Un'ultima considerazione mi sembra che si possa fare a proposito dei risultati avuti nel II esperimento, nel quale furono esaminati i globuli rossi del sangue successivamente in vari periodi del digiuno; ed è, che la diminuzione della loro sostanza azotata non segue le leggi generali del consumo dell'albumina dei tessuti durante l'inanizione acuta, per cui esso è, contrariamente a ciò che si sa avvenire per il consumo del grasso, più intenso in principio che alla fine. Sembra, invece, che i globuli rossi, benchè soffrano sin dal principio, pure non comincino a disorganizzarsi che nei periodi molto inoltrati del digiuno.

7. — Le emazie dopo il digiuno.

Nei due esperimenti che seguono ho voluto indagare il ritorno alla composizione normale delle emazie, dopo il digiuno più o meno prolungato; per brevità ho lasciato da parte l'esame del sangue *in toto* e del siero; ho invece, col metodo dell'ematocrito, osservato il volume percentuale dei globuli rossi all'ultimo giorno di digiuno e dopo che l'animale era tornato presso che al peso primitivo.

Esperimento I. — Cagna adulta, provvista di abbondante pannicolo adiposo, del peso di gr. 21,530.

Il giorno 4 di aprile si prende del sangue dalla giugulare, e quindi si lascia l'animale per dieci giorni, nutrendolo abbondantemente, affinchè la sottrazione sanguigna non abbia alcuna influenza sul decorso ulteriore dell'esperimento.

Esame del sangue normale:

gr. 0,6703 di gl. r. umidi, dettero gr. 5,535 % di N;
gr. 1,252 di gl. r. umidi di plasma, dettero un residuo secco di gr. 0,422, ossia di gr. 33,7 %.

Il giorno 14 aprile comincia il digiuno.

---

[1] Bottazzi, *Ricerche ematologiche. — II. La milza come organo emocatatonistico.* (Lo Sperimentale, 1895.)

14 aprile 1895. — Peso del corpo: gr. 21530
18 » » » » 19740
20 » » » » 19320
24 » » » » 17950
25 » » » » 17800
26 » » » » 17400
27 » » » » 17160
29 » » » » 16900

Al 15° giorno di digiuno la cagna aveva perduto in peso gr. 4630, vale a dire circa il 21,5 %.

Esame del sangue al 15° giorno di digiuno:

gr. 0,3836 di gl. r. umidi dettero gr. 5,255 % di Az;
gr. 0,9293 di gl. r. umidi di plasma dettero gr. 0,3105 di residuo secco, pari e gr. 33,41 %.
Volume di gl. r. in 100 cm³ di sangue = cm³ 61,44.

30 maggio 1895. — Peso del corpo: gr. 18710. Benchè l'animale, un mese circa dopo l'interruzione del digiuno, non abbia ancora il suo peso primitivo, fo un esame del sangue, che dà il seguente risultato:

gr. 0,5186 di gl. r. umidi dettero gr. 5,561 % di N;
gr. 0,7742 di gl. r. umidi di plasma dettero gr, 0,2666 di residuo secco, ossia gr. 34,44 %.
Volume di gl. r. in 100 cm³ di sangue = cm³ 53,76.

Esperimento II. — Cane adulto del peso di gr. 17420, piuttosto magro, ma assai robusto.

20 aprile 1895. — Comincia il digiuno.

L'*Esame del sangue normale* non fu fatto allo scopo di vedere se anche la piccola sottrazione di sangue che, in tutti gli altri esperimenti, si praticò per dedurne il dato normale, avesse qualche influenza sui risultati costanti da me ottenuti.

21 aprile 1895. — Peso del corpo: gr. 16900
24 » » » » 16150
25 » » » » 15800
26 » » » » 15700
27 » » » » 15510
29 » » » » 15100
30 » » » » 14960
7 maggio » » » 13700

Al 17° giorno di digiuno il cane aveva perduto g. 3720 del suo peso, ossia il 21 % circa.

Esame del sangue al 17° giorno di digiuno:

gr. 0,5076 di gl. r. umidi dettero gr. 5,405 % di Az;
gr. 0,9152 di gl. r. umidi di plasma dettero gr. 0,3032 di residuo secco, vale a dire gr. 33,13 %.
Volume dei gl. r. in 100 cm³ di sangue = cm³ 59,2.

29 maggio 1895. — Peso dell'animale: gr. 16800. L'animale avendo riacquistato il suo aspetto normale e raggiunto quasi il peso primitivo si esamina il sangue:

gr. 0,5756 di gl. r.umidi dettero gr. 5,612 % di N;
gr. 0,8097 di gl. r. umidi di plasma dettero un residuo secco di gr. 0,2867, vale a dire di gr. 35,4 %.

Volume dei gl. r. in 100 cm³ di sangue = cm³ 44,24 %.

Tabella V.

Numero d'ordine	N % dei globuli rossi		Concentrazione dei globuli rossi			Volume % dei globuli rossi	Osservazioni
	Sostanza adoperata in gr.	N % in gr.	Sostanza adoperata in gr.	Residuo secco in gr.	Residuo secco % in gr.		
I	0.6703	5.535	1.252	0.422	33.7	—	Sangue normale.
»	0.3836	5.255	0.9293	0.3105	33.41	61.44	Al 15° giorno di digiuno.
»	0.5186	5.561	0.7742	0.2666	34.44	53.76	Circa un mese dopo.
II	0.5076	5.405	0.9152	0.3032	33.13	59.2	Al 17° giorno di digiuno.
»	0.5756	5.612	0.8097	0.2867	35.4	44.24	Ventidue giorni dopo.

Io non poteva sperare migliore conferma per i miei risultati precedenti: in entrambi questi due ultimi casi si osserva che le emazie, impoverite in azoto durante il digiuno, si rifanno in seguito e riacquistano il loro contenuto albuminoideo normale, anche prima che l'organismo abbia raggiunto il peso pri-

mitivo. Questa relativamente rapida ricostituzione dei globuli rossi, mi pare che sia d'accordo col relativamente tardo impoverimento loro in sostanza azotata, osservato avanti.

Degna di nota mi sembra anche la forte condensazione del sangue nel digiuno, messa in evidenza col metodo dell'ematocrito, da molti combattuto, ma recentemente rimesso in onore dal Hedin [1] ed altri. Nel primo dei miei due casi, un mese dopo il digiuno, il volume delle emazie contenute in 100 cm^3 di sangue si presenta quasi normale; nel secondo, invece, ventidue giorni dopo il digiuno, è ancora molto basso; il che può esser dovuto più probabilmente ad una distruzione di emazie durante l'inanizione che ad una eccessiva diluzione del sangue, che sarebbe inconcepibile in un animale tornato quasi normale e che, nel momento in cui fu preso il saggio del sangue, si trovava digiuno da circa 18 o 20 ore, come, del resto, gli animali di tutti gli altri esperimenti.

Firenze, nel maggio del 1895.

[1] Loc. cit.

Laboratorio di Fisiologia di Firenze, diretto dal Prof. Giulio Fano.

CONTRIBUTO ALLA FISIOLOGIA DELLA MILZA

DEL

DOTT. FILIPPO BOTTAZZI

Aiuto.

Ho voluto indagare quale effetto ha l'asportazione della milza sul contenuto percentuale in N delle emazie,[1] con lo scopo di vedere se quest'organo contribuisca anche all'anabolismo dei globuli rossi del sangue, o se, come parrebbe dalle numerose ricerche instituite sulla fisiologia della milza, essa determini esclusivamente il loro catabolismo. Credo inutile ripetere le citazioni già riportate in un mio precedente lavoro,[2] riguardanti l'azione distruttrice che il parenchima splenico esercita normalmente sulle emazie. Ma non posso esimermi dal ricordare molto brevemente alcuni lavori relativamente antichi, generalmente non citati, e che io nemmeno conosceva prima, per mostrare come l'influenza distruttrice, disorganizzatrice della milza sugli eritrociti sia stato un argomento trattato assai felicemente e con successo dai fisiologi della prima metà del secolo. Per brevità, non farò dei riscontri con i risultati degli osservatori moderni; ma chi è addentro nell'argomento vedrà facilmente come quasi tutte le scoperte recenti sull'emocitolisi splenica non possano essere tenute che come sanzione delle acute osservazioni dei nostri vecchi maestri.

[1] Per il metodo, ved. Bottazzi, *Ricerche sul metabolismo dei corpuscoli rossi del sangue.* (Lo Sperimentale, fasc. III, 1895.)

[2] Bottazzi, *La milza come organo emocatalonistico.* (Lo Sperimentale, fasc. V-VI, 1894.)

Lo studio istologico della polpa splenica, seguìto con intelletto d'amore in varie condizioni fisio-patologiche, fornì a quegli osservatori tali conoscenze, cui ben poco hanno aggiunto i moderni: l'osservazione istologica aveva dato tutto ciò che poteva.

Ecco come Milne-Edwards,[1] dopo aver ricordato i « .... corpuscules pigmentaires qui paraissent être des produits de la desorganisation de ces globules hématiques », e rivendicato ad Ecker[2] la scoperta delle « cellules sphériques renfermant des globules sanguins: » ecco, dico, come brevemente descrive la composizione morfologica della polpa splenica.

« Les globules sanguins sont en partie libres et dans leur état normal, d'autres sont devenus plus petits, plus foncés et plus arrondis: ainsi chez les Animaux où ces organites ont une forme elliptique ils deviennent circulaires; d'autres encore paraissent s'être, pour ainsi dire, enkystés, car on les voit en nombre variable, tantôt accolés en un amas arrondi, d'autres fois renfermés dans une cellule membraniforme dans l'intérieur de la quelle on distingue aussi un noyau. Les globules ainsi emprisonnés se colorent diversement, en jaune doré, en brun ou en noir, et paraissent se fractionner de façon à se transformer en granulations pigmentaires. Ces derniers paraissent aussi se constituer aux dépens de globules hématiques restés libres. »

La formazione e la presenza di cristalli bacillari rossastri nell'interno di cellule spleniche e liberi furono osservate nei mammiferi e nei pesci da Milne-Edwards,[3] da Gray,[4] da Virchow, ecc.

Remak[5] notò che il colore della milza dipende precipuamente dai globuli rossi più o meno alterati che si trovano nella

[1] Milne-Edwards, *Leçons sur la physiol. compar. etc.*, T. VII, 1862, pag. 249.

[2] Ecker, *Ueber die Veränderungen welche die Blutkörperchen in der Milz erleiden.* (Zeitschr. f. rat. Medicin, 1847, Bd. VI, pag. 261.)— *Ueber Blutkörperchenhaltende Zellen.* (Zeitschr. f. wiss. Zool., 1850, Bd. II, pag. 276.)

[3] Loc. cit., T. I, pag. 332, 1857.

[4] H. Gray, *On the structure and use of the spleen.* London, 1854.

[5] Remak, *Ueber die sogenannten blutkörperchenhaltigen Zellen.* (Muller's Arch. f. Anat. u. Phys., 1851, pag. 481.) — *Ueber die Blutgerinnsel und über pigmentkugelhaltige Zellen.* (Ibid., 1852, pag. 115, tav. 16, fig. 1-6.)

polpa splenica; ma che vi è inoltre un pigmento speciale contenuto entro cellule diverse dalle cellule sanguigne.

Le modificazioni numeriche degli elementi morfologici che il sangue subisce attraversando la milza, i rapporti di quest'organo con i gangli linfatici, la funzione leucocitogena della milza eran cose note a quei fisiologi.

Infatti il Milne-Edwards [1] aveva osservato che la proporzione dei leucociti è più considerevole nel sangue efferente della milza, che la quantità totale di leucociti sembra diminuire nel sangue di animali smilzati (fatto già constatato, del resto, anche dal Moleschott) [2] e che i globuli rossi sono in minor numero nel sangue delle vene che in quello delle arterie spleniche (Bèclard, Lehmann, Gray).

Mayer [3] e Gerlach [4] avevano osservato che in molti casi di estirpazione della milza i gangli linfatici addominali si trovavano ipertrofici e iperemici, sì che parve loro esistere una certa solidarietà funzionale tra l'una e gli altri.

Sin dai tempi di Milne-Edwards cominciò ad esser negata alla milza degli animali adulti la facoltà di produrre corpuscoli rossi.

Ecco come l'Autore si esprime a questo riguardo. [5] « Plusieurs auteurs pensent que la rate concourt aussi, soi directement, soi indirectement, à la production des globules rouges du sang: mais cette opinion ne me semble pas bien fondée, et il me paraît au contraire fort probable que cet organe est le siège d'un travail éliminatoire qui a pour conséquence la destruction ou la transformation d'un certain nombre de ces globules hématiques. »

Sul significato delle cellule globulifere, scoperte da Ecker,[6]

---

[1] Loc. cit., T. I, pag. 352.

[2] Moleschott, *Ueber Entwickelung von Blutkörperchen.* (Muller's Arch., 1853, pag. 73.)

[3] C. A. Mayer, *Versuche über die Ausrottung der Milz.* (Salzburg. medizinisch-chirurg. Zeitung, 1815, Bd. IX, pag. 189.)

[4] Gerlach, *Études sur la rate.* (Gaz. hebdom. de médec., 1856, T. III, pag. 386.)

[5] Loc. cit., T. I, pag. 257, 1857.)

[6] Loc. cit.

gli osservatori suoi contemporanei, quali Kolliker,[1] Landis,[2] Günzburg,[3] Stinstra,[4] Draper,[5] ed egli stesso ebbero idee nette e affatto rispondenti al vero, come risulta dalle seguenti parole di Milne-Edwards, le quali compendiano le vedute degli Autori citati: « .... les globules emprisonnés de la sorte, ou simplement agrégés entre eux, paraissent être en voie de decomposition et de transformation en pigment inorganique. »

Un'osservazione assai degna di nota, e che conduce a una serie di considerazioni generali sulla fisiologia della milza, si trova nell'opera del Gray,[6] così ricca di dati e di notizie importanti; vale a dire che tutte le modificazioni che le emazie subiscono attraversando il parenchina splenico, sono in relazione dello stato di nutrizione dell'individuo. Infatti egli afferma che negl'individui ben nutriti e in buona salute la differenza di composizione tra il sangue afferente e il sangue efferente dall'organo è assai grande, mentre che negl'individui mal nutriti o sottoposti all'inanizione, quella differenza diminuisce sino a cessare d'essere apprezzabile.

Sarebbe da mettere a riscontro con questa osservazione il fatto che nel digiuno protratto la milza subisce, relativamente agli altri organi, un'atrofia considerevolissima?

Oltre a questa disintegrazione morfologica, agli studiosi della prima metà del nostro secolo non era sfuggito che la milza è un focolaio di disintegrazione chimica. Ma di questo mi occuperò particolarmente in un altro lavoro sui componenti albuminosi della polpa splenica.[7]

[1] Kölliker, *Ueber den Bau und Verrichtungen der Milz.* (Mittheil. der Zürich. naturforsch. Gesellsch., 1847.) — *«Spleen.»* (In Todd's Cycl., T. IV, pag. 78.) — *Ueber blutkörperchenhaltende Zellen.* (Zeitschr. f. wiss. Zool., 1849, Bd. I, pag. 260.) — *Noch ein Wort über die blutkörperchenhaltende Zellen.* (Zeitsch. f. wiss. Zool., 1850, Bd. II, pag. 115.)

[2] Landis, *Beiträge über die Verrichtungen der Milz.* Zürich, 1847.

[3] Günzburg, *Zur Kenntniss der Milzgewebe.* (Müller's Arch. f. An. und Phys., 1850, pag. 161.)

[4] Stinstra, *Commentatio physiologica de fonctione lienis.* Lugduni Batavorum, 1859, pag. 113.

[5] H. Draper, *Sur les modifications des globules du sang dans la rate.* (Journ. de Physiologie, etc., 1858, T. I, pag. 825.)

[6] H. Gray, *On the structure and Use of the Spleen.* London, 1854.

[7] Bottazzi, *Gli albuminoidi della milza*, in corso di stampa in: Annali di Chimica e Farmacologia.

Qui voglio solamente notare che, molto probabilmente, la funzione emocatatonistica da me attribuita alla milza va annoverata tra le sue proprietà disintegrative chimiche.

Le nostre conoscenze sulle proprietà integrative della milza, morfologiche e chimiche, sono assai scarse; probabilmente, del resto, perchè essa è un organo eminentemente catabolico. La formazione di leucociti, e la produzione di emazie in condizioni eccezionali, sono i due fatti d'integrazione morfologica noti. Di fenomeni d'integrazione chimica verificantisi nella milza io non conosco che la ricostituzione e la rigenerazione dell'emoglobina, attribuite da Schwarz, tra altri elementi morfologici, in sommo grado anche alle cellule spleniche.

Dagli esperimenti che seguono risulta:

1° che nei cani smilzati, in un primo periodo, l'N $^0/_0$ delle emazie diminuisce notevolmente;

2° che gli animali scemano anche di peso;

3° che, a grado a grado, il contenuto percentuale in N degli eritrociti torna normale, mentre anche il peso del corpo si ristabilisce, accennando perfino a superare il peso iniziale.

E poichè da alcuni fu osservata costantemente un'oligocromenia in seguito all'asportazione della milza, io non esito ad interpretare il minor contenuto in N delle emazie come espressione del minor contenuto in emoglobina.

Dopo ciò, mi sembra non vi sia ragione di dubitare che le emazie nella milza vadano incontro contemporaneamente ad un processo distruttivo da una parte e ricostitutivo dall'altra. Probabilmente il grado di vitalità di ciascuna emazia, e il trovarsi nella fase discendente o ascendente del proprio ciclo vitale, determina l'uno o l'altro dei due fenomeni opposti.

Il ritorno alla norma della cifra esprimente il contenuto percentuale in N mostra che altri organi assumono vicariamente la proprietà di arricchire le emazie di emoglobina. Ma, d'altra parte, il fatto che la splenectomia si rivela in primo tempo con una diminuzione dell'N globulare e l'assai lento ritorno alla norma mostrano (ciò che del resto fu notato anche prima) che le funzioni disintegrative della milza trovano un più facile e più rapido vicariamento che le integrative. Impli-

citamente io ho già espresso l'idea di annoverare questa proprietà della milza, di arricchire le emazie di materia azotata (emoglobina), tra le sue proprietà integrative.

Esperienza I. — Cagna del peso di gr. 10910, magra; da molto tempo trovasi nel laboratorio.

14 febbraio 1895. — Sangue normale:

gr. 0,8673 di gl. r. umidi dettero gr. 5,497 % di N;
gr. 1,856 di gl. r. umidi di plasma dettero un residuo secco di gr. 0,6198, ossia di gr. 33,394 %;
gr. 4,8493 di sangue dettero un residuo secco di gr. 1,0972, ossia di gr. 22,625 %;
gr. 1,3768 di siero dettero un residuo secco di gr. 0,1123, ossia di gr. 8,16 %.

Si estirpa la milza senza che l'animale subisca alcuna perdita di sangue. Guarigione *per primam.*

26 febbraio 1895. — Esame del sangue:

gr. 1,0031 di gl. r. umidi dettero gr. 5,276 % di N;
gr. 1,604 di gl. r. umidi di plasma dettero un residuo secco di gr. 0,5358, ossia di gr. 33,4 %;
gr. 4,0538 di sangue dettero un residuo secco di gr. 0,7832, ossia di gr. 19,32 %;
gr. 6,253 di siero dettero un residuo secco di gr. 0,4518, ossia di gr. 7,248 %.

La cagna sta benissimo.

21 marzo 1895. — Esame del sangue:

gr. 0,6707 di gl. r. umidi dettero gr. 5,385 % di N;
gr. 1,4082 di gl. r. umidi di plasma dettero un residuo secco di gr. 0,4668, ossia di gr. 33,14 %.

22 giugno 1895. — Peso dell'animale: gr. 12080. Sta benissimo; s'è un po' ingrassata.

Esame del sangue:

gr. 0,6352 di gl. r. umidi dettero gr. 5,554 % di N;
gr. 0,979 di gl. r. umidi di plasma dettero un residuo secco di gr. 0,3468, ossia di gr. 35,42 %.

Esperienza II. — Grosso cane, robusto e assai ben nutrito; del peso di gr. 22340.

8 maggio 1895. — Esame del sangue normale:

gr. 0,5046 di gl. r. umidi dettero gr. 5,605 % di N;
gr. 0,5523 di gl. r. umidi di plasma dettero un residuo secco di gr. 0,1903, ossia di gr. 34,45 %.

Si estirpa la milza: guarigione *per primam.*

25 giugno 1895. — Peso dell'animale: gr. 23400.
Esame del sangue:

gr. 0,5919 di gl. r. umidi dettero gr. 5,687 % di N:
gr. 0,6852 di gl. r. umidi di plasma dettero un residuo secco di gr. 0,2372, ossia di gr. 34,62.

Esperienza III. — Cane pommer, del peso di gr. 9740. Da parecchi mesi trovasi nel laboratorio in ottimo stato di nutrizione.

3 giugno 1895. — Esame del sangue normale:

gr. 0,5817 di gl r. umidi dettero gr. 5,583 % di N;
gr. 1,1498 di gl. r. umidi di plasma dettero un residuo secco di gr. 0,4058, ossia di gr. 35,29 %.

Si estirpa la milza. La ferita cutanea guarice per seconda intenzione. Del resto l'animale è sempre vivace e mangia con buon appetito.

28 giugno 1895. — Peso dell'animale: gr. 8900.
Esame del sangue:

gr. 0,806 di gl. r. umidi dettero gr. 5,384 % di N;
gr. 0,5432 di gl. r. umidi di plasma dettero un residuo secco di gr. 0,1869, ossia di gr. 34,4 %.

Esperienza IV. — Grosso cane da pagliajo, giovane, robusto e ben nutrito, del peso di gr. 19740.

12 giugno 1895. — Esame del sangue normale:

gr. 0,4259 di gl. r. umidi dettero gr. 5,636 % di N;
gr. 0,7988 di gl. r. umidi di plasma dettero un residuo secco di gr. 35,47 %.

Si estirpa la milza. L'animale guarisce *per primam.*

29 giugno 1895. — Peso dell'animale: gr. 18000. Sta benissimo.
Esame del sangue:

gr. 0,6678 di gl. r. umidi dettero gr. 5,35 % di N;
gr. 0,7988 di gl. r. umidi di plasma dettero un residuo secco di gr. 0,2767, ossia di gr. 34,64 %.

Tabella.

Esperienze	N delle emazie		Concentrazione delle emazie			Osservazioni
	Sostanza in gr.	N % in gr.	Sostanza in gr.	Residuo secco in gr.	Residuo secco % in gr.	
I	0.8673	5.497	1.856	0.6198	33.394	Sangue normale. *Peso dell'animale: gr. 10910.*
»	1.0031	5.276	1.604	0.5358	33.4	Esame del sangue al 12° giorno dalla splenotomia.
»	0.6707	5.385	1.4082	0.4668	33.14	Esame del sangue al 37° giorno dalla splenotomia.
»	0.6352	5.554	0.979	0.3468	35.42	Esame del sangue al 128° giorno dalla splenotomia. *Peso: gr. 12080.*
II	0.5046	5.605	0.5523	0.1903	34.45	Sangue normale. *Peso dell'animale: gr. 22340.*
»	0.5919	5.687	0.6852	0.2372	34.62	Sangue al 47° giorno dalla splenotomia. *Peso: gr. 23400.*
III	0.5817	5.583	1.1498	0.4058	35.29	Sangue normale. *Peso dell'animale: gr. 9740.*
»	0.806	5.384	0.5432	0.1869	34.4	Sangue al 24° giorno dalla splenotomia. *Peso: gr. 8900.*
IV	0.4259	5.636	0.7988	0.3117	35.47	Sangue normale. *Peso dell'animale: gr. 19740.*
»	0.6673	5.35	0.7988	0.2767	34.64	Sangue al 17° giorno dalla splenotomia. *Peso: gr. 18000.*

Come risulta dai diari delle esperienze e dalla tabella, nel I caso l'animale fu tenuto in osservazione 128 giorni e furono presi saggi di sangue al 12°, al 37° e al 128° giorno; subì una perdita di N globulare massima di gr. 0,221 %, pari e gr. 1,381 % di albumina al 12° giorno dalla splenectomia. L'N globulare, la concentrazione delle emazie e il peso del corpo in seguito aumentarono (quest'ultimo di gr. 1170) sino a superare i valori normali.

Negli altri casi fu preso un solo saggio di sangue a distanze di tempo variabili dal giorno dell'operazione. Nel II l'animale fu tenuto in osservazione 47 giorni, e l'esame del sangue fatto al 47° giorno dette come risultato un lievissimo aumento dell'N globulare, del residuo secco delle emazie e del peso del corpo. L'animale era appena entrato nella fase di ricostituzione.

Nel III caso, al 24° giorno dell'operazione, l'animale presentò una perdita di gr. 0,199 % di N globulare, pari a gr. 1,244 % di albumina e una diminuzione del peso del corpo (di gr. 340).

Nel IV caso, al 17° giorno la diminuzione fu di gr. 0,286 % (pari a gr. 1,787 % di albumina) per l'N globulare, e di gr. 1740 per il peso del corpo.

In questi due ultimi casi, l'esame del sangue fatto pochi giorni dopo l'operazione, dette risultati analoghi ai primi esami del I caso.

In questo I caso fu esaminato anche il residuo secco del sangue *in toto* e del siero: esso diminuisce nei primi giorni dopo l'operazione.

Conclusioni:

In seguito alla splenectonia:

A in primo tempo (circa 40-50 giorni)

1° diminuisce il contenuto percentuale delle emazie in N;

2° diminuisce il residuo secco delle emazie, (anche del sangue *in toto* e del siero);

3° diminuisce il peso del corpo.

B in un secondo tempo, sia l'N globulare come il residuo secco delle emazie e il peso del corpo tornano ai valori normali, ed accennano anzi a superarli.

Da Firenze, nel luglio del 1895.

Dal Laboratorio di Fisiologia di Firenze, diretto dal Prof. Giulio Fano.

DI ALCUNE ALTERAZIONI DETERMINATE DALL' ASFISSIA

NELLE EMAZIE

DEL

DOTT. FILIPPO BOTTAZZI

Aiuto.

Hamburger,[1] facendo attraversare una determinata quantità di sangue defibrinato da una corrente di acido carbonico, osservò un aumento del peso specifico e delle sostanze solide, e una diminuzione dei cloruri del siero.

L'aumento delle sostanze solide del siero sarebbe dovuto in gran parte a una cessione di albumina da parte delle emazie. Ecco come egli si esprime:[2] « Das Serum hatte also Chloride abgegeben, aber andere feste Bestandtheile aufgenommen. Grösstentheils mussten letztere wohl Eiweissstoffe sein. Dies stellte sich in der That bei der Bestimmung des Eiweiss im Serum beider Blutarten heraus.... Es stellte sich nun heraus, dass sich in 50 cm^3. Serum des ursprünglichen Blutes 3.862 g. Eiweiss befanden, und das 50 cm^3. Serum nach Hindurchleiten von CO^2 4.201 g. Eiweiss enthielten; es hatten demnach 0.339 g. Eiweiss die Blutkörperchen verlassen und waren in das Serum übergegangen.... » L'alterazione della permeabilità, cui son dovuti questi fenomeni, non è permanente; basta spo-

[1] H. J. Hamburger, *Ueber den Einfluss der Athmung auf die Permeabilität der Blutkörperchen.* (Zeitschr. f. Biologie, Bd. XXVIII, 1891.)

[2] Loc. cit., pag. 409.

stare con gaz indifferenti, H, N, ecc., i quali per sè stessi non producono quell' alterazione, l' CO^2, perchè scompaia subito, e si ristabiliscano le condizioni normali.

Più recentemente, a proposito di alcune differenze di costituzione del sangue venoso e arterioso, Hamburger [1] ha confermato la cessione di albumina al siero da parte delle emazie, quando il sangue è saturato *in vitro* con CO^2: « lorqu'on sature le sang defibriné avec de l'acide carbonique le sérum cède du chlore aux hématies et les hématies des albumines au sérum. L' inverse a lieu lorsqu'on déplace l' acide carbonique par un gaz inerte. »

Un fatto identico ho potuto mettere in evidenza anch' io, con un metodo diretto: vale a dire una diminuzione notevole dell' N totale delle emazie circolanti, in cani asfissiati, come si vede dagli esperimenti che seguono.

Hamburger rileva l' importanza che il fatto da lui osservato avrebbe per il trasporto di sostanze dall' interno dei tessuti e dal plasma ai corpuscoli rossi e per questi ai polmoni. Trattasi di ipotesi, del resto, che può essere utile leggere nell' originale. Nulla egli dice sul probabile meccanismo determinante il distacco di una certa quantità di albumina dalle emazie asfittiche.

A me sembra che le ricerche del Bohr [2] gettino qualche luce sul fatto, per sè stesso oscuro.

Potrei compendiare i risultati del Bohr, che riguardano il

---

[1] H. J. Hamburger, *Constitution du sang veineux et du sang artériel.* (Arch. de phys. normal. et pathol. (5ª), vol. V, pag. 382, 1893.)

[2] Chr. Bohr, *Exper. Untersuch. über d. Sauerstoffaufnahme des Blutfarbstoffes.* Kopenhagen, 1885. — *Ueber die Verbindung des Hämoglobins mit Kohlensäure.* (C. Ludwig's Festschrift etc., 1887.) — *Études sur les combin. du sang avec l'CO^2.* (Extr. du Bull. de l'Acad. Roy. Danoise de Sc. et Lettr., 9 mai 1890.) — *Sur la teneur en O^2 des cristaux d'oxyhemogl.* (Ibid., Copenhague, 1890.) — *Sur les combinais. de l'hemogl. avec l'oxygène.* (Ibid., 9 mai 1890.) — *Ueber die Verbindungen des Hämoglobins mit Sauerstoff.* (Centr. f. Phys., Bd. IV, 1890, pag. 249.) — *Ueber die Verbindungeu des Hämoglobins mit Kohlensäure, sowie mit einer Mischung von Kohlensäure und Sauerstoff.* (Ibid., pag. 253.) — Ved. anche: Torup, *Om Blodets Kulsyrebinding.* Kjobenhavn, 1887. (Rif. in Maly's Jahresber., Bd. XVII, pag. 115.) — Jolin, *Arch. f. (An. und) Physiol.*, 1889, pag. 265.

nostro argomento, nelle parole seguenti di Hammarsten, [1] che basterebbero, senz' altro, a spiegare direttamente il risultato ottenuto da Hamburger e da me nello studio del sangue saturato d' acido carbonico. « Lässt man Kohlensäure auf Hämoglobin einwirken so verbindet sie sich, wie es scheint (Bohr, Torup), mit der gefärbten (?) Atomgruppe des Hämoglobins unter Abspaltung von Eiweiss (?), und aus dem so zersetzten Hämoglobin kann durch Einwirkung von Sauerstoff nicht das Oxyhämoglobin regenerirt werden. »

Se non che le parole del Hammarsten non sono del tutto esatte.

Che l' acido carbonico sia fissato dal nucleo pigmentato dell' emoglobina fu sostenuto dal Torup, [2] a cagione del cambiamento leggero ma distinto che si produce nello spettro per l' assorbimento dell' acido carbonico. Ma lo stesso Bohr dovette, per altre considerazioni combattere l' opinione del Torup, come risulta dal seguente passo : [3]

« Comme l' absorption de l' CO^2 par l'hémoglobine n'est nullement influencée par la présence de l'oxygène, il est, ce me semble, à supposer qu'il se combine avec une partie de la molécule de l'hémoglobine *autre que le noyau coloré qui fixe l'oxygène.* Mais d'un autre côté, comme l'oxygène mélangé avec l'CO^2 est souvent absorbé dans une plus faible proportion que lorsqu'il est seul, on doit admettre que la combinaison de l'acide carbonique avec *la partie non colorée* de la molécule de l'hémoglobine peut, dans certaines circonstances, produire un changement dans la partie colorée et diminuer par là l'absorption de l'oxygène. »

Per quanto abbia letto e riletto le memorie originali del Bohr e degli altri citati sopra, ad eccezione della I del Bohr, non mi è stato possibile trovare una sola frase che giustifichi le parole dell' Hammarsten « .....unter Abspaltung von

[1] O. Hammarsten, *Lehrbuch d. phys. Chem.*, 1891, pag. 80.

[2] Loc. cit.

[3] Bohr, *Études sur les combin. du sang avec l'CO^2.* (Bull. de l'Acad. Roy. Danoise de Sc. et Lettr., 9 mai 1890, pag. 194-195, pag. 26-27 dell' Estratto.)

Eiweiss;..... » nè conosco esperimenti del Bohr o dei suoi allievi o di altri che dimostrino questa separazione di albumina dall' emoglobina saturata di acido carbonico.

Solo indirettamente da alcune osservazioni del Preyer si può dedurre che l'acido carbonico decompone l'emoglobina, mettendo in libertà una certa quantità di albumina. Egli dice,[1] infatti, che « .....die Kohlensäure wie andere Säure das Hämoglobin auch in der Kälte zersetzt, wenn sie in genügender Menge einwirkt. »

E altrove aggiunge che Pflüger aveva osservato l'CO^2 avere un'azione decomponente più rapida sull' emoglobina ridotta che sull' ossiemoglobina. Ma secondo il Preyer una particolarità dell'emoglobina sarebbe che « .....das Blutroth in der Weise zersetzt wird, *dass Eiweiss sich abspaltet.* Gerade hirin besteht eine der räthselhaftesten Sonderbarkeiten des Hämoglobins, denn wir kennen ausser ihm keinen krystallisirbaren Körper, *welcher unter seinen Zersetzungsproducten Albumine aufweisen könnte.* » Del resto, secondo Preyer, anche la formazione di metemoglobina sarebbe accompagnata da separazione di globina; ciò che è in contradizione con le osservazioni di Hüfner e Otto, i quali trovarono la composizione della metemoglobina essere la medesima di quella dell' emoglobina.

Sull' insieme delle osservazioni citate, e sui risultati ottenuti da Hamburger e da me, circa la separazione di una certa quantità di albumina dalle emazie asfittiche, si potrebbe fondare l'ipotesi, molto probabile, che l'*acido carbonico, agendo in dosi tossiche, si fissa sul nucleo globinico dell' emoglobina, determinando il distacco di una certa quantità di globina, che dalle emazie passerebbe nel plasma.*

A conforto di ciò, ricordo che la *globina* di Preyer, vale a dire la parte proteica dell' emoglobina, secondo Gamgee[2] e Halliburton,[3] ha tutti i caratteri delle globuline, di cui è noto il modo di reagire all'acido carbonico.

[1] W. Preyer, *Ueber einige Eigenschaften des Hämoglobins und des Methämoglobins.* (Pflüger's Arch., Bd. I, pag. 395, 1868.)

[2] Gamgee, *Physiol. Chem.*, pag. 113.

[3] Halliburton, *Physiol. Chem.*, pag. 302.

Ancora, non è improbabile che il ritardo nella coagulazione, che presenta il sangue asfittico, sia dovuto alla presenza nel plasma di questa speciale citoglobina, dotata, come le sostanze congeneri studiate da Al. Schmidt,[1] della proprietà di ritardare la coagulazione del sangue.

Esperienza I. — *Sangue normale:*

gr. 0,6352 di gl. r. umidi dettero gr. 5,554 % di N;
gr. 0,979 di gl. r. dettero gr. 0,3468 di residuo secco, pari a gr. 35,42 %;
Volume dei gl. r. = 47,0 % di sangue.

Sangue asfittico:

gr. 0,4376 di gl. r. umidi dettero gr. 5,118 % di N;
gr. 0,5666 di gl. r. dettero gr. 0,1886 di residuo secco, pari a gr. 33,28 %;
Volume dei gl. r. = 50,8 % di sangue.

Esperienza II. — *Sangue normale:*

gr. 0,5919 di gl. r. umidi dettero gr. 5,687 % di N;
gr. 0,6852 di gl. r. dettero un residuo secco di gr. 0,2372, ossia di gr. 34,62 %;
Volume dei gl. r. = 42,69 % di sangue.

Sangue asfittico:

gr. 0,5568 di gl. r. umidi dettero gr. 5,33 % di N;
gr. 0.5437 di gl. r. dettero un residuo secco di gr. 0,1781, ossia di gr. 32,75 %;
Volume dei gl. r. = 42,7 %. di sangue.

Esperienza III. — *Sangue normale:*

gr. 0,806 di gl. r. umidi dettero gr. 5,384 % di N;
gr. 0,5432 di gl. r. dettero un residuo secco di gr. 0,1869, ossia di gr. 34,4;
Volume dei gl. r. = 45,0 %.

Sangue asfittico:

gr. 0,8982 di gl. r. umidi dettero gr. 5,143 % di N;
Volume dei gl. r. = 40,7 % di sangue.

[1] Al. Schmidt, *Zur Blutlehre.* Leipzig, 1892 — *Weitere Beiträge Zur Blutlehre*, V Kapitel, Wiesbaden, 1895.

Esperienza IV. — *Sangue normale:*

gr. 0.6673 di gl. r. umidi dettero gr. 5,35 % di N;
gr. 0,7988 di gl. r. dettero un residuo secco di gr. 0,2767. ossia di gr. 34,64 %:
Volume dei gl. r. = 42,5 % di sangue.

Sangue asfittico:

gr. 0,6988 di gl. r. umidi dettero gr. 5,229 % di N;
gr. 0,7644 di gl. r. dettero un residuo secco di gr. 0,255, ossia di gr. 33,36 %;
Volume dei gl. r. = 44,2 % di sangue.

Esperienza V. — *Sangue normale:*

gr. 0,4898 di gl. r. umidi dettero gr. 5,545 % di N;
gr. 0,5155 di gl. r. dettero un residuo secco di gr. 0,1817, ossia di gr. 35,24 %;
Volume dei gl. r. = 55,7 % di sangue.

Sangue asfittico:

gr. 0,4278 di gl. r. umidi dettero gr. 5,366 % di N;
gr. 0,672 di gl. dettero un residuo secco di gr. 0,2178, ossia di gr. 32,4 %:
Volume dei gl. r. = 57,5 % di sangue.

Esperienza VI. — *Sangue normale:*

gr. 0,5766 di gl. r. dettero gr. 5,367 % di N;
gr. 0,7837 di gl. r. dettero un residuo secco di gr. 0,2736, ossia di gr. 34,9 %;
Volume dei gl. r. = 46,3 % di sangue.

Sangue asfittico:

gr. 0,6606 di gl. r. umidi dettero gr. 5,0015 % di N;
gr. 1,161 di gl. r. dettero un residuo secco di gr. 0,3662, ossia di gr. 31,54 %;
Volume dei gl. r. = 50,5 % di sangue.

Le esperienze furono condotte nel seguente modo.

Legato il cane, si prendeva dalla giugulare una data quantità di sangue (circa 30 cm.^{3}) nei tubi già contenenti la necessaria quantità di soluzione ossalica (1,34 % per l'ossalato sodico) e uno strato di 3–4 mm. di olio di vaselina purissimo. Quindi si asfissiava l'animale con la compressione, fra le bran-

che di una robusta pinza, progressiva o repentina della trachea; e, quando mostrava di esser vicino a morire, si prendeva dalla stessa vena, dopo averne allontanato i coaguli, un' altra quantità di sangue in altri tubi preparati come è detto sopra. Il sangue dalla cannula sgorgava, così, sempre sotto lo strato d' olio, e non poteva venire in alcun modo a contatto dell' aria. I sei tubi (due per la determinazione dell' N, due per il residuo secco, e i due ematocriti) erano centrifrugati contemporaneamente, per due ore, nella centrifuga Runne. Come ematocriti mi servivano due grossi tubi esattissimamente graduati in decimi di centimetro cubo, nei quali versavo prima un volume determinato di soluzione ossalica, uguale per i due tubi, che coprivo con uno straterello d' olio di vaselina. Facendo molta attenzione, si riusciva a far cadere nei due tubi una quantità molto approssimativamente uguale di sangue; perchè è assolutamente indispensabile, per ottenere dati attendibili dall' ematocrito, che lo strato del liquido da centrifugare sia uguale in tutte le esperienze.

Finita la centrifugazione, gli ematocriti erano sospesi con un sistema assai semplice che assicurava la loro posizione perpendicolare, e le letture dei vari strati erano fatte con un piccolo cannocchiale, a distanza. Con un semplice calcolo si deduceva la quantità di sangue versata nel tubo e il volume che occupano i globuli rossi in cento cm.^{3} di sangue.

Debbo notare che, in alcune esperienze, il contenuto in N del *sangue normale* è assai basso; ciò dipende unicamente dal fatto che l' animale trovavasi già da alcune ore legato sull' apparecchio e, talora, era stato anche cloroformizzato, per servire ad altre esperienze quasi incruenti. La contenzione prolungata e la cloroformizzazione, diminuendo l' ematosi, esercitano sui globuli rossi la stessa azione d' un' incipiente leggera asfissia: fatto questo degno di nota per chi sperimenta sul sangue.

Mai il plasma ossalatato, nè del sangue normale nè del sangue asfittico, che pur si distinguevano a distanza per la diversità di colore, si mostrò tinto d' emoglobina; sicchè in nessun caso la diminuzione dell' azoto globulare può essere attribuita a perdita di emoglobina da parte delle emazie.

Tabella

Esperienze	N delle emazie		Concentrazione delle emazie			Sangue adoperato in cm³	Volume delle emazie in 100 cm³ di sangue	Osservazioni
	Sostanza in gr.	N % in gr.	Sostanza in gr.	Residuo secco in gr.	Residuo secco % in gr.			
I	0.6352	5.554	0.979	0.3468	35.42	14.9	47.0	Sangue normale.
»	0.4376	5.118	0.5666	0.1886	33.28	17.7	50.8	» asfittico.
II	0.5919	5.687	0.6852	0.2372	34.62	17.8	42.69	Sangue normale.
»	0.5568	5.33	0.5437	0.1781	32.75	17.7	42.7	» asfittico.
III	0.806	5.384	0.5432	0.1869	34.4	10.0	45.0	Sangue normale.
»	0.8982	5.143	—	—	—	10.3	40.7(?)	» asfittico.
IV	0.6673	5.35	0.7988	0.2767	34.64	14.1	42 5	Sangue normale.
»	0.6988	5.229	0.7644	0.255	36.36	13.1	44.2	» asfittico.
V	0.4898	5 545	0.5155	0.1817	35.24	13.2	55.7	Sangue normale.
»	0.4278	5.366	0.672	0.2178	32.4	12.0	57.5	» asfittico.
VI	0.5766	5 367	0.7837	0.2736	34.9	8.2	46.3	Sangue normale.
»	0.6606	5.0015	1.161	0.3662	31.54	9.3	50.5	» asfittico.

Conclusioni:

1ª Nell' asfissia, le emazie subiscono notevoli perdite di sostanza azotata.

E poichè emoglobina non passa nel plasma, si può sup-

porre o che, rimanendo legata allo stroma la parte cromatica, si stacchi dall'emoglobina una certa quantità della parte acromatica (globina), o che le emazie perdano albumina dello stroma. Le considerazioni fatte in principio e la gravità della perdita stanno in favore della prima ipotesi.

2ª Il residuo secco delle emazie asfittiche è costantemente e considerevolmente minore del normale.

3ª I risultati concordi (meno uno) dati dall'ematocrito indicano un rigonfiamento delle emazie, quale effetto dell'asfissia: il volume dei globuli rossi contenuti in 100 cm.³ di sangue asfittico è quasi sempre maggiore di quello dei globuli normali.

4ª La diminuzione del residuo secco non corrispondente, e propriamente superiore alla diminuzione del contenuto proteico delle emazie, e il risultato fornito dall'ematocrito rivelano che nell'asfissia ha luogo una notevole assunzione di acqua da parte delle emazie.

L'osservazione di Manassein,[1] secondo il quale le emazie subiscono « .....eine Verkleinerung.... beim Einathmen von Kohlensäure..... » non è in contradizione con i miei risultati; perchè le emazie, assumendo acqua e rigonfiandosi, si avvicinano alla forma sferica, e quindi vengono a presentare rimpicciolìti i loro due grandi diametri.

Da Firenze, nel luglio del 1895.

[1] MANASSEIN, *Ueber die Dimensionen d. roth. Blutkörperchen, etc.* Berlin, 1872, cit. da ROLLET, *Physiol. d. Blutes, etc.*, in Hermann's Handbuch, etc., Bd. IV, Th. I, pag. 16.

Laboratorio di Patologia generale del R. Istituto Superiore di Firenze
diretto dal Prof. A. Lustig.

DELLE ALTERAZIONI PRODOTTE NEL RENE
DAL CLORURO DI SODIO

RICERCHE SPERIMENTALI

DEL

DOTT. GIUSEPPE LEVI

(TESI DI LAUREA)

Bunge parlando nel suo trattato di Chimica fisiologica del valore che ha il cloruro di sodio nel ricambio, si rivolge questa domanda:

Sono i nostri reni veramente adatti ad eliminare quantità così forti di sale? Non li obblighiamo noi forse ad un lavoro troppo grande e non potrebbe esso avere tristi conseguenze? Giacchè egli asserisce che un individuo il quale si nutre di patate, aggiungendo una corrispondente quantità di cloruro di sodio elimina giornalmente 100 gr. di sali alcalini. Egli avanza la supposizione se il sale come l'alcool non potesse essere una delle cause delle nefrite cronica.

A tali questioni messe innanzi dall'illustre Chimico-fisiologo tedesco, per quanto mi consta dalla letteratura, nessuno cercò di rispondere con delle ricerche sperimentali. E certamente desta meraviglia il fatto che non sia mai stata studiata l'azione del ClNa sui reni, mentre ricca è la letteratura sulle nefriti sperimentali prodotte da veleni.

Soltanto il Lépine (2) riferisce di aver prodotta albuminuria passeggiera con una iniezione endovenosa di soluzione di cloruro di sodio alla dose di un grammo per chil. di animale.

Ed a corollario delle sue osservazioni ricorda le esperienze di Hoppe-Sejler su membrane morte, tendenti a dimostrare che l'aumento della proporzione di sostanze saline e in special modo di cloruro di sodio, innalza la quantità dell'albumina filtrata. Secondo il Lépine non si aveva adunque una lesione del filtro renale ma un fenomeno osmotico.

Inoltre lo Stokvis (3) dando ai conigli dosi forti di ClNa (8-10 gr. per chil.), tanto per bocca che per iniezione sottocutanea, osservò che gli animali morivano dopo aver presentato dispnea, contrazioni muscolari ed infine paresi: le orine erano albuminose; alla necroscopia accenna ad una alterazione renale, senza precisare nulla di più.

Se l'animale sopravviveva, aveva per 2 o 3 giorni albuminuria, cilindri e sangue nelle orine.

Questi dati sono molto superficiali ed incerti; del resto Stokvis fece queste esperienze solo incidentalmente, giacchè scopo del suo lavoro era il dimostrare che la morte da Clorato di Potassio non avveniva per una trasformazione dell'emoglobina del sangue in metemoglobina, ma che la sua azione era analoga a quella del ClNa e di tutti gli altri sali; in ambedue gli avvelenamenti la morte avveniva per una depressione dei centri nervosi in via riflessa dallo stomaco: l'alterazione renale non era dovuta all'emoglobinuria, ma ad un vero eccitamento dei reni provocato dal sale.

Credo opportuno di riferire qui le ricerche istituite di recente sull'azione tossica del ClNa sull'organismo animale.

Limbourg (4) vide che i sali neutri producono nella rana la stessa azione dell'urea: prima eccitazione del sistema nervoso, poi indebolimento. Spiega poi l'intorbidamento del cristallino il quale compare già in presenza ad una soluzione all'1 %, non come dipendente da una semplice diminuzione del quantitativo in acqua, ma piuttosto da una precipitazione di globuline: ciò contrariamente all'opinione di Kunde (5), Heubel ed altri, i quali ritenevano che l'intorbidamento si potesse benissimo spiegare con una semplice sottrazione di acqua.

Heineke (6) crede che i fenomeni di grave intossicazione che si osservano per dosi anche minime di ClNa nella rana

(fatto già osservato da Hermann, Chrstinson, ecc.) siano dovuti al seguente meccanismo: si ha una sottrazione di acqua dai corpuscoli rossi, la quale provoca in essi un' alterazione di forma ed una perdita di elasticità; perciò è facile l'ammucchiamento di questi nei capillari (stasi globulose di Huter); questa stasi produce prima la eccitazione e poi la depressione dei centri nervosi.

Heinz (7) asserisce che il ClNa a differenza di altri sali, non ha notevole azione sull' organismo; aumenterebbe soltanto le secrezioni. Dimostrò poi con esperienze sugli animali ed in vitro, che nei globuli rossi messi in contatto con una soluzione al 5 % di ClNa, il nucleo si fa più chiaro, il color giallo del protoplasma si perde; s' ha una segmentazione del protoplasma del globulo (zooide); soltanto quando dopo questa si mettono in contatto con una soluzione al 0,6 % perdono l'emoglobina ed il globulo si fa pallido (ombra del globulo): Heinz è anche egli dell'opinione che ciò avvenga per sottrazione di acqua. Le trombosi si formano e per il fatto stesso dell' alterazione dei globuli e perchè l' emoglobina libera nel sangue le facilita; questi trombi danno facilmente emorragie ed anche infarti.

Heinz trovò negli animali oltre queste emorragie una grave infiammazione del tenue, che egli attribuisce all' eliminazione del secreto delle glandule intestinali, secreto ricco di ClNa.

In questi ultimi anni è comparsa una serie di lavori (dal Laboratorio farmacologico di Praga) i quali studiarono le alterazioni degli albuminoidi del protoplasma animale morto. E sebbene questo non abbia un nesso diretto colla questione che mi sono proposto, pure esporrò succintamente lo stato delle cognizioni odierne sull' argomento, perchè credo che questi fatti puramente fisici potranno spiegare molte alterazioni cellulari da me riscontrate.

Lewith (8) stabilì che per precipitare la globulina da 1,8 di soluzione al 10 % di albumina, occorrono 18,2 c. cm. di una soluzione al 25 % di ClNa.

Hofmeister (9) dimostra che il meccanismo della precipitazione è fondato sur una sottrazione dell' acqua che tiene in soluzione la globulina, sottrazione che è differente per i vari sali.

Colla scorta delle esperienze ora ricordate, a me sembra che anche il fenomeno della diuresi trovi in esse argomento per la sua spiegazione.

Limbeck (10) dimostrò che l'azione diuretica dei vari sali ed il loro potere di sottrarre acqua dalla cellula vivente stanno in ragione diretta.

***

Per poter dare una giusta interpretazione ai risultati delle mie ricerche, credo utile di riassumere succintamente la bibliografia delle alterazioni del rene per veleni di ben conosciuta composizione chimica; giacchè sebbene questo capitolo di patologia sia stato estesamente trattato, molto sparse e contraddittorie sono le nozioni che abbiamo sul modo di prodursi e sul decorso di queste alterazioni. Manca poi completamente un raffronto fra le lesioni prodotte dalle diverse sostanze, studio che forse ci aprirebbe un po' la via alla spiegazione del rapporto che vi è fra costituzione chimica del veleno ed alterazione prodotta nel rene.

È vero che la risoluzione di un tanto problema ci sarà sempre impossibile fino a che saranno così oscure le nostre cognizioni sul meccanismo di azione dei veleni sul protoplasma animale. Per comodo di esposizione descriverò partitamente le alterazioni riscontrate nei vari elementi del rene.

	Canalicoli contorti
Acido solforico. Acido nitrico	Munck e Leyden (11) per acido solforico vi scarsa degenerazione grassa e rigonfiamento bido degli epitelii: cilindri granulosi ed epit Litten (12) soltanto granuli di ematina nei tub rigonfiamento delle cellule. Bamberger nega qu alterazioni. Ipsen (13) per acido nitrico ebbe ne da coagulo e desquamazione degli epitelii e cili pigmentati.
Fosforo ed Arsenico.....	
Bismuto [Langhans (15)].....	Masse di granuli pallidi. sorte da distru della parte interna degli epitelii, con nuclei lume; la porzione esterna delle cellule è splend contiene fitti granuli, si confonde colla massa lume. Rara la cromatolisi. Nei canalicoli spirali nell' interno dei nu sfere splendenti (varietà di cromatolisi in cu membrana resta integra). Altre volte trovò vera necrosi degli epitelii con calcificazione questi.

Anse di Henle e Canalicoli retti	Glomerulo	Interstizî e vasi
Abbondante grasso nei canalicoli retti.	Secondo Munck e Leyden, albumina fra gomitolo e capsula, scarse gocce di grasso sui capillari glomerulari.	Munck e Leyden. — Iperemia dei capillari specialmente in vicinanza dei tubuli retti; presso i vasi comparsa di gruppetti di 3-4 nuclei, ravvicinati, giovani, rotondi. Fra i nuclei scarse goccie di grasso. Interstizî allargati e con nuclei aumentati in numero.
Degenerazione grassa grave dei tubuli retti (Ziegler ed Obolonsky (12).		
Intorbidamento dell'epitelio delle anse ascendenti e dei canalicoli retti: oppure comparsa di masse granulose nel lume con rischiaramento dell' epitelio. Nella zona di confine fra corticale e midollare, cilindri ialini poco splendenti, oppure cilindri granulosi circondati alla periferia da un sottile orlo chiaro nel lume di molti canalicoli; e su questo reperto l'A. si fonda per asserire che le masse ialine provengono dalle granulose, le quali poi sono un prodotto di disgregazione delle cellule. Cromatolisi frequente in tutti i canalicoli dei raggi midollari.	I nuclei della capsula sono integri; fra questa e il gomitolo vi è un essudato granuloso che racchiude i nuclei ovali, pallidi dell'epitelio glomerulare (essi sono spogliati del protoplasma) e cellule rotonde che egli ritiene leucociti. Altri nuclei dell' epitelio sono rigonfi.	In intossicazioni gravi infiltrazioni di cellule a focolai, specialmente nei punti ove vi fu calcificazione; allargamento dello stroma.

	Canalicoli contorti
Piombo	In avvelenamenti acuti Coen (16) vide c ematici in cui i globuli rossi non erano più guibili e cilindri ialini; in altri tubuli cellule liali rigonfie con limiti fra cellula e cellula parsi, protoplasma granuloso e torbido, vescicolare; in altri ancora le cellule erano sgregazione polverulenta. Olivier (17) in avvelenamenti acuti, Ebste in cronici, osservarono degenerazione grass epitelii, Molenaar nega qualsiasi alterazione liale in avvelenamenti acuti. Charcot e Gombault (18a) ottennero alter identiche a quelle del morbo di Bright.
Acido cromico	Kabierske (23), Weigert (29), con piccole ebbero trasformazione degli epitelii in masse de, granulose oppure omogenee od in zolle, ci granulosi e ialini; in avvelenamenti più lungh merosi cilindri granulosi, ialini ed a grossi gr (provenienti da leucociti). Kahlden (25), ver crosi da coagulo e scarsa degenerazione grass gli epiteli; gocce omogenee chiare nell' in delle cellule le quali fuoriescono e danno or a cilindri omogenei; vide poi altri cilindri on nei con granuli nell' interno; altri cilindri fo da cellule epiteliali fuse. Weigert ammette po una parte dei cilindri non splendenti prov dalla linfa trasudata. Molti cilindri sono sc dalla parete. Alcuni canalicoli sono trasforma una massa granulosa.

Anse di Henle e Canalicoli retti	Glomerulo	Interstizî e vasi
molte anse ascendenn tubuli retti (Coen) essi cilindri descritti ntorti, con scomparsa pitelio. un avvelenamento simo, degenerazione lare e vacuolare, dizione del nucleo. condo Olivier i tubuli sono intatti.	In avvelenamenti acuti Coen, Olivier videro i glomeruli infiltrati di leucociti, intorno ai vasi afferenti, nell' interno della capsula, e fra le anse; fra capsula e glomerulo vi è un essudato con leucociti che comprime il gomitolo: la capsula è ispessita. Il glomerulo spesso è molto iperemico. Birsch-Hirschfeld (19) in un avvelenamento di 36 ore non vide lesioni glomerulari. In avvelenamenti cronici la glomerulite va unita ad una degenerazione ialina delle pareti dei capillari, descritta da Ebstein come una trasformazione in una massa omogenea scolorita, chiamata da Gayler (20) *vasculitis capillaris obliterans.* A ciò segue un' iperplasia del connettivo pericapsulare che conduce all'atrofia del glomerulo [Coen e d'Ajutolo (21), Hoffa (22)].	In avvelenamenti acuti e subacuti (di un mese) iperemia ed emorragie interstiziali, infiltrazione di leucociti verso la midollare. In avvelenamenti cronici una proliferazione delle cellule endoteliali e connettivali dei vasi, la quale nei piccoli vasi va unita a degenerazione ialina. Soltanto dopo 5 mesi incomincia una lenta iperplasia del connettivo perivasale e peritubulare.
Kabierske in avvelenati lunghi vide cilindri genei-splendenti nelle di Henle e nei tratti mediari, formati da ialine uscite dalle cel vicine. Kahlden vide anse le stesse specie lindri che nei canali contorti. In molte anse ndenti, disfacimento ulare delle cellule. Nei canalicoli retti nessa alterazione.	Kabierske vide in avvelenamenti di 6 giorni fra le anse glomerulari numerosi leucociti. Kahlden osservò iperemia di qualche ansa glomerulare, lieve desquamazione dell'epitelio che ricopre i glomeruli. (Questa ultima alterazione soltanto in avvelenamenti più prolungati).	In avvelenamenti di 6 giorni, Kabierske vide lunghi nuclei pallidi negli interstizî: intorno ai vasi focolai di leucociti. In avvelenamenti più lunghi un allargamento degli interstizî per proliferazione delle cellule connettivali. Kahlden non vide mai aumento del tessuto interstiziale.

	Canalicoli contorti
Manganese [Kobert (16)].....	In avvelenamenti acuti cilindri con epiteli tegro, con dosi maggiori vide nelle cellule epi necrosi da coagulo oppure disfacimento del p plasma con caduta dei nuclei. In avvelena cronici masse opache che riempivano il tubo di cui epitelio era in necrosi) e lo dilatavano rivò sino al collasso dei canalicoli.
Ferro [Kobert (loc. cit.)].....	Dopo un mese di avvelenamento, formazion cilindri ed anche calcificazione di qualche ca colo.
Mercurio.....	Secondo Neuberger, parziale scomposizion zolle irregolari dell' epitelio dei canalicoli, deg razione grassa a fini gocce (negata da Weich baum (27) e da altri): cilindri granulosi e ialini [(K mann (28) e Klemperer (29)]. Tutti concorden ammettono la necrosi da coagulo e la sussegu deposizione di sale di calce. Schlesinger (30) in velenamenti di un anno trovò eccezionalm qualche zolla di grasso negli epitelii.
Acido ossalico.....	Secondo Kobert e Küssner (31) mancano alt zioni epiteliali. Secondo Mürset (32) rigonfiam e degenerazione vacuolare degli epitelii. Di n disfacimento necrotico.
Urea [Mya e Vandoni (33)].....	Tumefazione degli epitelii; distruzione de cellule con lume ripieno di una massa finame granulosa. Ammassi di emazie. In altri tub uscita dalle cellule di goccie. Mancano cilindri.

Anse di Henle e Canalicoli retti	Glomerulo	Interstizî e vasi
Degenerazione grassa delle anse ascendenti di Henle (Kahlden).	In alcuni glomeruli emorragie, in altri albumina e cellule epiteliali nello spazio fra capsula e glomerulo.	Grasso nel lume di molte arterie. Emorragie recenti ed antiche. Iperemia nella midollare e nei capillari della corteccia. Mancano proliferazioni interstiziali.
Lustig vide degenerazione ialina dagli epitelii delle anse di Henle nella zona di confine fra corticale e midollare. In altre anse e nei tubuli retti, epitelio rigonfio.	Dilatazione della capsula ed ingrossamento del glomerulo. Lustig nello spazio fra capsula e glomerulo trovò leucociti: proliferazione di nuclei intorno alla capsula.	Lustig, infiltrazione di cellule rotonde del connettivo che compare già dopo pochi giorni.
Le anse ascendenti mostrano alterazioni meno gravi dei contorti: spesso si vede un anello scolorato intorno al nucleo. I tubuli retti mostrano soltanto un po' di intorbidamento delle cellule.		Grave anemia.
Nei collettori grossi cilindri di detrito, di grasso, di emazie e di nuclei. I tubuli retti mostrano spesso caduta dell'epitelio.		Scarse emorragie nella midollare.
		Grave iperemia, emorragie negli interstizî e nei tubuli retti a focolai. Presso molti capillari vi sono leucociti aderenti alla parete vasale o diffusi nel tessuto.

	Canalicoli contorti
Alcool	Secondo Afanassiew (34) degenerazione g lare e grassa. Kahlden (35) in avvelenamenti nici vide grave degenerazione grassa con cro lisi del nucleo: in altre cellule necrosi. Burge ammette una degenerazione, ma una infiltraz grassa. Glaser (38) per un semplice abuso di alcool in molti individui la comparsa di cilindri e le citi abbondanti nelle orine.
Acetone	Albertoni e Pisenti (37) per iniezione sott tanea di 2 ccm. di acetone videro nei canali spirali una degenerazione ialina delle cellule, presentata da tumefazione, aspetto omogen comparsa di solchi; maggior colorabilità del toplasma, scomparsa del nucleo; aumento di vol del tubulo. Lustig (38) trovò degenerazione gr lare, margine libero sfrangiato: talvolta una ma omogenea granulare che riempiva il tubulo pro niente da necrobiosi dell' epitelio.
Fenolo [Hesselbach (39)]	Degenerazione grassa delle cellule specialm intorno al nucleo. In altri canalicoli rigonfiam torbido e disfacimento dell' orlo delle cellule. clei erano spesso spinti al di fuori della cel Molte cellule avevano solo la base e gli orli. stoncini erano sostituiti da un orlo scuro.
Salolo [Hesselbach (l. c.)]	
Acido salicilico [Hesselbach (l. c.)]	Per forti dosi sfrangiamento dell' orlo inte ed anche distacco delle cellule, ma soltanto in cuni territorii dei canalicoli.

Anse di Henle e Canalicoli retti	Glomerulo	Interstizî e vasi
Degenerazione grassa nella porzione ascendente dell'ansa di Henle (Kahlden).	Iperemia inegualmente distribuita (Nauwerck). — Kahlden vide di più un essudato granuloso fra capsula e glomerulo; lieve degenerazione grassa dell'epitelio glomerulare e specialmente del capsulare.	In esperimenti Nauwerck vide soltanto una ineguale distribuzione di sangue nella corteccia. Kahlden vide grosse cellule in degenerazione grassa nei capillari.
Necrosi gravi delle anse ascendenti.	Essudato granuloso fra capsula e glomerulo.	Piccole emorragie nella corticale. Vasi sottocapsulari ripieni di sangue.
Molte anse ascendenti con nuclei ben colorabili contengono nel lume cilindri pallidi che si confondono colla parte interna delle cellule epiteliali. In altre si ha una necrosi delle cellule; queste sono prive di nuclei e son trasformate in zolle. Nelle porzioni superiori dei retti le stesse masse granulose che si scorgono nei canalicoli spirali. Nelle anse discendenti, cilindri granulosi ed omogenei pallidi: epitelio integro. Nelle porzioni inferiori dei retti. cilindri; epitelio alterato; in molti punti le cellule epiteliali sono imbevute di liquido nel centro, granulose alla periferia. In intossicazioni croniche nelle anse ascendenti, cilindri provenienti dai contorti, bastoncini conservati. Cilindri granulosi ed ialini nelle porzioni superiori dei retti. Manca qualche nucleo nell'epitelio. Nelle anse discendenti, cilindri.	In intossicazioni acute prevalgono le alterazioni glomerulari: fra capsula e glomerulo leucociti, cellule epiteliali staccate ed una sostanza omogenea poco refrangente che si spinge anche fra le anse. In intossicazioni croniche questa è più abbondante ed il glomerulo rimpicciolito.	In intossicazioni acute emorragie puntiformi. Arterie iperemiche; spazî linfatici periarteriali ripieni di sangue e distesi; lo stroma della corteccia è uniformemente e diffusamente allargato; vi si scorgono lunghe serie di nuclei specialmente intorno alle grosse vene; quest'alterazione è più intensa ove più notevoli sono le lesioni epiteliali. In intossicazioni croniche grave infiltrazione cellulare nella corteccia; i canalicoli sono strozzati da trabecole di connettivo, specialmente sotto la capsula. La corteccia è ricca di sangue (iperemia arteriosa, venosa e capillare).

	Canalicoli contorti
Oppio	Nauwerck (40) osservò in un caso d. avve mento, cilindri granulosi coperti di emazie e dri ialini. In esperimenti sugli animali ebbe tato negativo. Kahlden (loc. cit.) vide in un avvelenato 8 gr. di oppio, perdita di colorabilità di molti clei, intensa degenerazione grassa: detrito gr loso in molti canalicoli; emazie aggruppate int ai canalicoli.
Solfonale [Stern (41)]	In un avvelenamento di 3 mesi necrosi da gulo d'interi gruppi di canalicoli e desquama di molte cellule. Egli non sa decidere se è l'e toporfirina o l'acido etilsolforico che produc alterazioni renali.
Aloe [Mürset (l. c.)]	In gravi intossicazioni di 24 ore osservò di zione e trasformazione in cilindri dell'orlo d cellule. Nei nuclei alterazioni molto varie: ri fiamento con allontanamento delle zolle di cr tina: oppure fusione della cromatina in 2-3 gr zolle. I canalicoli spirali contengono masse mente granulose, chiare o scure, riconoscibili c provenienti dagli epitelii necrotici delle por soprastanti. In intossicazioni più lievi, ma più lungate cilindri scuri in tubuli che hanno l' telio necrosato; cilindri fibrinosi; cilindri omog provenienti o da trasformazione dei fibrinosi fusione delle cellule epiteliali. In intossicazioni niche trasformazione della parte interna delle lule in una massa a fini ed a grossi granuli; i stoncini non sono conservati. Il lume è ripien masse necrotiche.

Anse di Henle e Canalicoli retti	Glomerulo	Interstizi e vasi
Degenerazione grassa nella porzione ascendente dell'ansa di Henle (Kahlden).	Iperemia inegualmente distribuita (Nauwerck). — Kahlden vide di più un essudato granuloso fra capsula e glomerulo; lieve degenerazione grassa dell'epitelio glomerulare e specialmente del capsulare.	In esperimenti Nauwerck vide soltanto una ineguale distribuzione di sangue nella corteccia. Kahlden vide grosse cellule in degenerazione grassa nei capillari.
Necrosi gravi delle anse ascendenti.	Essudato granuloso fra capsula e glomerulo.	Piccole emorragie nella corticale. Vasi sottocapsulari ripieni di sangue.
Molte anse ascendenti con nuclei ben colorabili contengono nel lume cilindri pallidi che si confondono colla parte interna delle cellule epiteliali. In altre si ha una necrosi delle cellule; queste sono prive di nuclei e son trasformate in zolle. Nelle porzioni superiori dei retti le stesse masse granulose che si scorgono nei canalicoli spirali. Nelle anse discendenti, cilindri granulosi ed omogenei pallidi; epitelio integro. Nelle porzioni inferiori dei retti, cilindri; epitelio alterato; in molti punti le cellule epiteliali sono imbevute di liquido nel centro, granulose alla periferia. In intossicazioni croniche nelle anse ascendenti, cilindri provenienti dai contorti, bastoncini conservati. Cilindri granulosi ed ialini nelle porzioni superiori dei retti. Manca qualche nucleo nell'epitelio. Nelle anse discendenti, cilindri.	In intossicazioni acute prevalgono le alterazioni glomerulari: fra capsula e glomerulo leucociti, cellule epiteliali staccate ed una sostanza omogenea poco refrangente che si spinge anche fra le anse. In intossicazioni croniche questa è più abbondante ed il glomerulo rimpicciolito.	In intossicazioni acute emorragie puntiformi. Arterie iperemiche; spazî linfatici periarteriali ripieni di sangue e distesi; lo stroma della corteccia è uniformemente e diffusamente allargato; vi si scorgono lunghe serie di nuclei specialmente intorno alle grosse vene; quest'alterazione è più intensa ove più notevoli sono le lesioni epiteliali. In intossicazioni croniche grave infiltrazione cellulare nella corteccia; i canalicoli sono strozzati da trabecole di connettivo, specialmente sotto la capsula. La corteccia è ricca di sangue (iperemia arteriosa, venosa e capillare).

	Canalicoli contorti
Cantaride.....	Cornil (42) pochi minuti dopo l'iniezione vide conigli un liquido granuloso nei tubuli. In avv namenti un po' più prolungati Cornil, Eliaschoff Browicz (44), videro i tubuli dilatati con leuc e sfere chiare diseguali nel lume; le cellule o sormontate dalle suddette sfere o le racchiu verso la base, nel quale caso questi elementi scostati dalla membrana propria: da queste si formano, secondo Aufrecht (45), cilindri fibri Altre cellule sono torbide, rigonfie, altre smag all'orlo. La colorabilità dei nuclei è sempre servata e spesso si riconoscono anche i baston Mai distacco completo di cellule, ma soltanto loro metà interna. Molti tubuli contengono un sudato reticolare con globuli rossi e leucociti; un essudato omogeneo, altri un ammasso om neo. Secondo Cornil questi differenti essudati scono col trasformarsi in cilindri ialini. Eliasc non trovò cilindri. In alcuni tubuli fu osserv degenerazione grassa. Aufrecht in reni raggrin vide i canalicoli contorti spogliati di epitelio, questo esiste è molto appiattito. Qua e là cilin
Sali biliari [Werner (46)].....	Rischiaramento del protoplasma intorno al cleo: in casi più gravi vacuoli chiari nelle cel e specialmente nella regione del nucleo che gono alla periferia il protoplasma: scomparsa limite fra cellula e cellula con cromatolisi; s posizione in granuli dei bastoncini. Il lume dei buli è spesso otturato da una sostanza retico nelle cui maglie stanno cellule epiteliali; op da una sostanza omogenea o da sfere a cont netto, granulose nel centro, omogenee alla perif Vide poi cilindri splendenti che egli chiama di sudazione.

Anse di Henle e Canalicoli retti	Glomerulo	Interstizi o vasi
Contengono molti cilindri ialini (Cornil). Eliaschoff vide dilatazione del lume ed intorbidamento delle cellule delle porzioni superiori dei tubuli retti. Nei collettori, desquamazione completa delle cellule: oppure ingrossamento di molte cellule che schiacciano le altre. Cilindri che compaiono molto presto.	I glomeruli sono colpiti per i primi (Aufrecht). Poco tempo dopo l'iniezione leucociti fra capsula e glomerulo; più tardi le cellule epiteliali della capsula cadono, il gomitolo ingrossa. In avvelenamenti lunghi fra capsula e glomerulo vi è un essudato reticolare in cui stanno leucociti ed emazie che si fanno angolosi perchè schiacciati; i leucociti hanno un nucleo rotondo od ovale, molto colorito nei piccoli, poco nei grossi: spesso hanno un contorno indistinto (degenerazione incipiente). In avvelenamenti cronici Aufrecht non vide più rigonfiamento dell' epitelio glomerulare e capsulare; secondo lo stesso autore i nuclei delle anse si rigonfiano, impediscono il passaggio al sangue e provocano così l'atrofia del glomerulo.	Arterie, vene e capillari iperemici. Lungo la loro parete interna sono schierati leucociti (specialmente nelle arteriole afferenti ed efferenti del glomerulo). Browicz vide focolai di cellule rotonde nel connettivo. Aufrecht soltanto un rigonfiamento delle cellule fisse, che si fanno pallide e grosse ed allargano gli interstizî, specialmente fra i canalicoli contorti e presso la capsula glomerulare. In un'intossicazione di 4 mesi vide di più un rigonfiamento delle cellule dell' avventizia e delle fibre muscolari nei piccoli vasi. Eliaschoff trovò sempre integro lo stroma.
Nelle anse discendenti, l'epitelio è integro, soltanto vi è un lieve rigonfiamento dei nuclei: spesso cilindri ialini. Nelle anse ascendenti, le cellule hanno i bastoncini disfatti in granuli; hanno un'area chiara intorno al nucleo oppure son compresse da cilindri pallidi ialini provenienti da distruzione della parte interna di esse. Nei tubuli retti vide sfere chiare intorno al nucleo che spingono il protoplasma della cellula verso la base. I tubuli collettori contengono cilindri ematici ed epitelii caduti. In un caso trovò che la caduta delle cellule era preceduta da cromatolisi del nucleo.	Integro.	In un solo caso vide diapedesi di leucociti intorno alle grosse vene della corteccia.

	Canalicoli contorti
Emoglobina ..... Il passaggio della metemoglobina e dei globuli rossi alterati secondo Marchand (47), della sola metemoglobina secondo Ponfick, viene provocato da cause varie: avvelenamenti per clorato di potassa, iodio, glicerina, ustioni estese, ecc.	Marchand vide disfacimento dell' orlo delle lule e perdita della striatura, un reticolato riempie il lume: in alcuni punti sfere ialine nel terno delle cellule o nel lume, in altri, corpicc giallicci: fusione di questi elementi nel lume tubuli e formazione di cilindri che poi diven omogenei; oppure scomposizione in masse gr lose giallo-brune. Lebedeff (48) attribuisce la cuolizzazione (sfere ialine) ad un rischiaramento corpo cellulare dato dall' aumento del conte albuminoso liquido di esso; questo si versa canalicoli e vi si coagula. Spesso gruppi inte canalicoli sono integri. In un cane che visse 4 g ni, le cellule per il gran numero di vacuoli e trasformate in un reticolato a maglie larghe periferia, strette nel centro del canalicolo. Kahl (loc. cit.) osservò sfere gialle nell' interno d cellule e nel lume dei canalicoli; poca colorab dei nuclei. Bridges-Adams (49) nega ogni lesi

Dopo aver descritto succintamente queste alterazioni, esporrò in poche parole le interpretazioni che furono loro date.

Molti autori si posero la questione se veramente le lesioni descritte fossero dovute al contatto del veleno cogli elementi secretori del rene, oppure ad un meccanismo diverso.

Per il sublimato Kaufmamm crede che la necrosi degli epitelii sia secondaria a trombosi dei capillari della corteccia. Klemperer, Weichselbaum invece ritengono che il sublimato ecciti l'epitelio a fenomeni infiammatori tanto più intensi quanto più lungo fu l'avvelenamento. Non citai neppure il clorato di potassa, l'iodio, glicerina, perchè tutti gli autori, se si eccettua Stokvis, sono concordi nell' ammettere che le alterazioni renali che si riscontrano in queste intossicazioni non siano dovute all' azione diretta del veleno, ma all' emoglobinuria che si provoca per mezzo di questo. Coen crede che nell' avvelenamento

Anse di Henle e Canalicoli retti	Glomerulo	Interstizi e vasi
lindri omogenei con ggi dall'aspetto ialino no nei tratti riunienti tubuli retti; sono in i ultimi ben distinti cellule del canalicolo iti ad esse soltanto ualche filamento. Ma anse questi cilindri ttiscono l' epitelio, il però non soffre ulte- alterazioni e dilatano ulo. Specialmente nei i retti si scorgono sfe- robabilmente di emo- na. aderenti all'epite- forse lo traversano) i a globuli rossi, che iscono. Nei collettori e giallo-brune sorte da posizione delle zolle lette, discese. In un caso e nei collettori sfere e; l' epitelio in questi sempre integro.	Albumina e sfere ialine già descritte fra capsula e glomerulo; epitelio integro. Anse iperemiche.	Vasi della corteccia iperemici. Lebedeff in un solo caso vide infiltrazione di cellule rotonde a focolai specialmente intorno alle capsule glomerulari. Nei vasi agglomeramenti di emazie.

acuto da piombo, le degenerazioni epiteliali oltre ad un'azione diretta del piombo siano dovute ad alterazioni nutritive secondarie a disturbi circolatori. Per l'alcool era stato elevato il dubbio da Bunge che si trattasse soltanto di un' infiltrazione grassa dovuta a diminuito consumo del grasso; ma tutte le ricerche ulteriori dimostrarono vere e proprie alterazioni degenerative.

Per l'acido salicilico Hesselbach ritiene che le lesioni epiteliali siano dovute a disturbi prodotti dalle emorragie, tanto più che le une e le altre sono a focolai; van Ackeren poi crede che l'acido salicilico dia lesioni renali soltanto quando v'è speciale idiosincrasia. In quanto all'emoglobina, Marchand crede che i corpuscoli rossi morti passino per diapedesi attraverso agli epitelii renali (corpicciuoli rossi da lui descritti); e che le lesioni epiteliali siano dovute a disturbi nutritivi. Ponfick non ammette

nell' emoglobinuria il passaggio dei globuli rossi, ma soltanto dell' emoglobina e della metomoglobina. Lebedeff non crede che si tratti di un processo passivo ma attivo, non bastante però a dare alla lesione il nome di nefrite.

Per la cantaride, Aufrecht ammette che già con un'unica introduzione, per un' affinità ignota della cantaride per gli epitelii si desti in questi un processo chimico, il quale conduca alla loro alterazione; che con introduzioni ripetute si produca una vera infiammazione del tessuto interstiziale e dei vasi senza diapedesi di leucociti. Kelsch invece ritiene che si tratti soltanto di un disturbo di nutrizione da necrosi anemica.

Inquanto alle rimanenti sostanze, gli autori non accennano in special modo al loro meccanismo d' azione. Però l' opinione generale è che esse producano nei reni un vero stato irritativo (Leyden).

Un' altra questione che s' impone è se l' alterazione renale prodotta dal veleno sia veramente una nefrite infiammatoria nel senso di Cohnheim.

Mi sarà difficile rispondere a questo postulato, giacchè pochi sono gli autori che se ne occupano; e questi lo fanno soltanto di sfuggita, se si eccettua Aufrecht; e ciò colpisce tanto più poichè nello studio del morbo di Bright questo è lo scopo a cui tutte le ricerche tendono. Kahlden (loc. cit.) vuole abbattere la distinzione che si fece fino ad oggi di alterazioni renali degenerative, se queste sono date da veleni, ed infiammatorie se sono date da agenti infettivi; giacchè egli a ragione osserva che anche i secondi come i primi ledono il rene per l'eliminazione dei veleni. Nella maggior parte degli avvelenamenti per lo più sperimentali, anche se molto acuti, fu descritta nel connettivo, in corrispondenza della corteccia o della zona di confine fra corticale e midollare un'infiltrazione di cellule rotonde che parte dai vasi od un ingrossamento delle cellule fisse: sebbene non tutti questi reperti siano stati confermati, si può ritenere per stabilito che il risentimento del connettivo interstiziale e dei vasi, se non è un fatto costante, è almeno molto frequente. Però non ho mai trovato un' esatta descrizione degli elementi che compaiono negli interstizii; oggi, dopo che

tanto si discusse sulla genesi delle cellule che si trovano nei focolai infiammatori, il parlare di leucociti e di cellule fisse senza dare una ragione a questi nomi non basta più. Nella nefrite da cantaride, che forse è la più interessante di tutte, Cornil, Eliaschoff, Browicz parlano d'infiltrazioni leucocitiche, mentre Aufrecht non l'ammette, e ritiene che tutto il risentimento del connettivo e dei vasi si limiti ad un rigonfiamento delle cellule fisse e più tardi delle cellule dell'avventizia dei vasi; egli crede che la cantaride desti negli epitelii un processo chimico, il quale conduce alla loro alterazione, ed alterazione progressiva non regressiva, giacchè le sfere ialine riversate nei canalicoli sarebbero secondo lui un vero essudato; questa infiammazione parenchimatosa egli non crede che abbia i caratteri di un fatto degenerativo, perchè questi processi chimici degli epitelii non conducono alla morte di essi; anzi in seguito stimolano il connettivo e lo fanno proliferare. Quest'interpretazione della nefrite da cantaride Aufrecht (con Weigert) l'estende a tutte le nefriti. Anche Mürset spiega la nefrite da aloe con questa teoria.

Nauwerck (loc. cit.) sostiene che nella nefrite nell'uomo si ha una emigrazione di leucociti già nei primi periodi, anche indipendentemente da lesioni epiteliali; a questa può seguire o no una formazione di connettivo; non trovai mai questa teoria messa innanzi per spiegare nefriti sperimentali. Kahlden crede, estendendo questa ipotesi a tutte le nefriti, che da una forma acuta non si sviluppi mai una forma interstiziale; se questo avviene è dovuto al fatto che molti glomeruli si fecero impervî e determinarono collasso dei canalicoli; a questo seguì una proliferazione rigenerativa del connettivo. Neppure la teoria di Frerichs e Klebs, che cioè l'apparecchio connettivo vasale sia colpito per il primo, e che gli elementi specifici ammalino secondariamente per il disturbo nutritivo, fu mai messa innanzi per spiegare nefriti sperimentali.

Metodi di ricerca.

Mi servii nelle mie esperienze di conigli, quando volevo ottenere avvelenamenti di poca durata, di cani quando volli

avvelenamenti più prolungati, giacchè i primi poco resistevano al ClNa.

Eliminai le iniezioni endovenose e le intraperitoneali perchè uccidevano l'animale troppo presto e mi limitai soltanto in pochi casi alle iniezioni sottocutanee, per le necrosi estese che si producevano al punto d'iniezione.

Potei persuadermi che il metodo più comodo era il somministrare il sale per bocca, mescolandolo agli alimenti in dosi che variavano da 1 gr. fino a 4 gr. per chil. d'animale. Ai conigli lo somministravo mescolandolo alla semmola; per i cani preparavo una soluzione satura, nella quale immergevo la carne tritata con pane. Questo metodo è certo molto grossolano perchè non sempre gli animali ingerivano tutto il pasto; e certamente poi una parte del sale ingerito non veniva assorbita; ciò lo deduco dal fatto che nei conigli osservai alterazioni più gravi per via sottocutanea con una dose che era di $^{9}/_{10}$ inferiore a quella che davo per la via dello stomaco.

Essendo mio scopo soltanto di vedere se l'uso continuato di dosi forti di ClNa producesse lesioni renali, e non già di stabilire la dose necessaria a produrre lesioni di varia intensità, nè di studiare l'alterato ricambio materiale, non mi servii di un metodo più esatto che avrebbe portato un dispendio di tempo molto maggiore. Devo aggiungere che negli ultimi periodi delle esperienze quando i cani rifiutavano il pasto con ClNa, introducevo il sale sciolto in acqua colla sonda gastrica, tenendo la sonda nell'esofago per circa 20 minuti e rendendo così impossibile il vomito, finchè la soluzione non fosse in gran parte assorbita.

Per lo studio delle minute alterazioni del protoplasma e del nucleo e per controllare anche le alterazioni prodotte negli animali superiori, con uno studio dell'azione del ClNa su cellule renali non abituate affatto ad eliminare questo sale, feci qualche esperienza sulle salamandre. Iniettai in questi animali soluzioni di ClNa dall'1 sino al 3 % (giacchè non tolleravano una soluzione più concentrata).

Non solo durante le esperienze, ma anche prima di incominciarle esaminai sempre le orine ricercando l'albumina, il

glucosio e l'acetone. E naturalmente sottoponevo l'animale all'esperimento soltanto nel caso che l'esame riuscisse negativo.

Per l'esame istologico dei pezzi, raccolti possibilmente subito dopo la morte dell'animale, mi servii di due fissatori, l'alcool, assoluto ed a 90° (colorazioni coll'ematossilina ed eosina e col carminio alluminato) ed il liquido forte di Flemming (colorazione con safranina idroalcoolica sola, oppure con safranina, violetto di genziana ed *Orange G.* secondo le prescrizioni di Flemming); feci anche qualche fissazione in sublimato, ma con risultato poco favorevole. Feci inclusioni in paraffina e sezioni dello spessore di 3-10 μ.

Per lo studio delle alterazioni dei processi di secrezione e dei fatti degenerativi minimi del citoplasma, colorii i pezzi fissati in Flemming con un metodo che è una modificazione del metodo classico di Altmann per lo studio dei granuli di secrezione. Lo descriverò brevemente (rimandando per i particolari al lavoro di Galeotti [1]). Si coloriscono le sezioni, appiccicate sul vetrino coll'albumina glicerinata, per 5 minuti in una soluzione satura, riscaldata a 60 gradi di fuxina acida in acqua di anilina; dopo breve lavaggio in acqua corrente si passano per mezzo minuto in una soluzione di acido picrico in alcool: abbondante lavaggio in acqua corrente e colorazione in una soluzione di verde di metile per 3-4 minuti; nuovo lavaggio in acqua, disidratazione in alcool assoluto, xilolo. Con questo metodo i granuli di secrezione spiccano per un colore rosso intenso sul protoplasma verdastro. Il nucleo si colorisce in rosso. Ma il vantaggio grande di questa colorazione negli studi di Patologia cellulare è la tinta verde scura che assumono i granuli di rigonfiamento torbido; essa è così evidente che è impossibile un errore anche ai meno esperti e serve così, a ben diversificare questi granuli da quelli normali di secrezione.

---

[1] Questo lavoro col titolo « Ueber die Granula der Zelle » è in corso di stampa nell' Internationaler Monatschrift f. Anat. u. Physiol. Bd. XIV.

Descrizione sommaria delle esperienze.

Conigli A e D. — Nel Coniglio A iniettai in cavità peritoneale 5ccb di una soluzione al 50 °/₀ di ClNa, al Coniglio D sotto la cute 30 ccb. di soluzione al 30 °/₀ di ClNa; il 1° morì in 48, il 2° in 30 ore con fenomeni convulsivi.

In ambedue gli animali i reni erano iperemici.

Descrizione dei preparati. — Epitelii. In molte cellule dei canalicoli contorti l'orlo libero è distrutto mentre la base è integra; ciò ha spesso per conseguenza la caduta dei nuclei nel lume; in altre cellule si vede una zona di rischiaramento (Quellung) intorno al nucleo. In qualche lume cilindri costituiti a prevalenza da nuclei radunati in 8 o 10 e con incipiente cromatolisi. In qualche raro canalicolo si scorge una perdita del contorno cellulare e la fusione degli elementi in una massa granulosa in cui i nuclei hanno ancora conservata la loro posizione. Queste alterazioni non sono affatto diffuse ma localizzate a pochi gruppi di canalicoli mentre molti altri sono integri.

Nei canalicoli spirali non vi è alcuna lesione. Le anse di Heule, i tratti intermediari e i tubuli retti sono integri; talvolta lieve disfacimento in granuli dell'orlo interno delle cellule. Alcuni glomeruli sono ricchi di sangue, altri meno; qualche rara volta si ha un rigonfiamento dei nuclei dell'epitelio che riveste il glomerulo (forme a picciuolo).

Molti capillari dei raggi midollari e della corteccia sono distesi da sangue; spesso sono circondati da nuclei più piccoli degli epiteliali, allungati o rotondi o di forma molto irregolare, intensamente colorabili; a forte ingrandimento vi si riconosce una disposizione della cromatina complessa e delicata; in mezzo ad essi si distinguono ancora i nuclei delle cellule fisse più scuri e costantemente affusati. Gli stessi nuclei vidi a piccoli gruppi di 10–15 negli interstizi dei raggi midollari e della corteccia (leggermente allargati); non sono molto ravvicinati, anzi fra nucleo e nucleo vi è sempre una certa distanza; hanno sempre un punto di partenza da un capillare o da una venuzza. Presso ai vasi a cui mettono capo questi gruppi di cellule si possono vedere notevoli raccolte di sangue negli interstizii.

Coniglio B. — A questo animale diedi per bocca, per 6 giorni, da 5 a 10 gr. al giorno di ClNa; al 6° giorno morì con fenomeni convulsivi.

Necroscopia. — Nulla di notevole in alcun organo; reni lievemente iperemici.

Canalicoli contorti. — In molti tubuli s'ha il disfacimento delle cellule in sostanza granulare: quest'alterazione incomincia con una scomparsa dell'aspetto bastonciniforme senza perdita del contorno cellulare;

in seguito il protoplasma si disfà e s'avanza verso il lume del tubulo; allora non ha più l'apparenza scura caratteristica, sembra proprio che sia rarefatto (rischiaramento del protoplasma); il nucleo si distingue meglio, più tardi il protoplasma si riunisce in granuli piuttosto grossi. Altre volte gran parte del detrito non si trova più nel lume; è caduto in parti sottostanti del tubulo; si scorgono soltanto alla parete scarsi granuli col nucleo. I nuclei soltanto molto tardi si spostano verso il lume, quando cioè tutto il tubulo è trasformato in un ammasso granuloso. Le alterazioni del nucleo consistono in un maggior o minor grado di colorabilità; in quei casi in cui questa è quasi perduta nella cromatina, rimane molto notevole nel nucleolo.

Gran parte della cellula può assumere un aspetto scuro omogeneo ed il nucleo può farsi appena visibile.

Nei tubuli spirali, [ultima porzione dei contorti che decorre nei raggi midollari, vedi lavori di Schachowa (50) e di Steiger (51)], l'aspetto caratteristico a mosaico descritto da quest'ultimo autore non è più così tipico: i contorni cellulari sono poco distinti e granulosi; le cellule si sono fatte lievemente torbide, il nucleo ha perso il suo contorno regolare; non vi si riconosce più una struttura cromatica ma è pallido, con scarsi filamenti sottilissimi; la sua membrana nucleare è più colorita quanto più intensa è l'affezione. In stadi ulteriori (rari) il nucleo si fa assolutamente trasparente.

Anse discendenti integre. Nelle anse ascendenti il sottile lume è ripieno di detrito granulare.

Tubuli retti. — Nelle porzioni alte si osserva in poche cellule il disfacimento granulare sopra descritto. Nelle porzioni basse è più frequente; vi si riscontra di più la degenerazione idropica del nucleo; molti nuclei liberi nel lume. Nelle cellule poco alterate la base è pur sempre molto scura e granulosa.

Glomerulo.— Sono quasi tutti molto iperemici, specialmente nella metà rivolta verso la midollare. Molti nuclei dell'epitelio della capsula sono ingrossati e sporgono. Anche qualche nucleo dell'epitelio glomerulare è rigonfio. Qualche nucleo dell'endotelio delle anse vasali è lievemente ingrossato.

Interstizî e vasi. — Nella corteccia il lume delle vene e dei capillari è ripieno di sangue; in vicinanza a molte alteriole ed ai glomeruli, e specialmente presso le vene, si scorgono vaste raccolte di sangue che allargano gli interstizii (in grado minore nella *cortex corticis*); presso la parete di questi vasi, e per lo più fra parete e sangue stravasato, vidi gruppetti di 8–10 di quei nuclei piccoli, di varia forma, che descrissi nel coniglio A e che per brevità chiamerò nuclei di leucociti, riserbandomi in seguito a discuterne la natura.

Al confine fra corticale e midollare poi, spiccano in gran numero i capillari enormemente distesi da sangue; numerose anche le raccolte di

sangue stravasato. Lungo questi capillari file di leucociti che si prolungano per tratti abbastanza estesi negli interstizii da essi dilatati, e nei quali assumono sempre una forma allungata; sono numerosi e ravvicinati. In prossimità a questi focolai i canalicoli sono in preda a disfacimento granulare più intenso. Con una osservazione attenta ci possiamo poi accertare che in questi focolai non solo, ma in tutti gli interstizii e specialmente in quelli della porzione di confine fra corticale e midollare i nuclei del connettivo non hanno più l'aspetto fusiforme, quasi lineare loro caratteristico; ma pur conservando la forma allungata hanno acquistato una struttura reticolare e non sempre si possono differenziare dai leucociti. Ma su ciò parlerò più a lungo in seguito.

Coniglio C. — A questo animale furono iniettati per quattro giorni sotto la cute 4-8 ccb. di soluzione al 10 % di ClNa. Al quarto giorno fu ucciso.

Necroscopia. — Nulla di notevole in alcun organo; cellulare sottocutaneo al dorso (punto dell'inoculazione) molto arrossato. Reni iperemici.

Canalicoli contorti. — In tutte le cellule della *cortex corticis* colpisce una speciale alterazione: il nucleo è circondato da un'area trasparente sferica regolarissima con contorno ben netto: il nucleo stesso poi è rimpicciolito, più intensamente colorabile del normale, con struttura cromatica poco distinta (incipiente cromatolisi). Il lume di molti tubuli è ripieno di questi vacuoli. Il protoplasma di tali cellule è più scuro del normale, è granuloso e la struttura bastonciniforme per lo più non è conservata. Questa vacuolizzazione può essere connessa ad una rarefazione del protoplasma: intorno al vacuolo ben delimitato dal contorno vidi formarsi un rischiaramento e vidi anche scomparire il protoplasma. Però si scorgono anche cellule con grossi vacuoli in cui i bastoncini sono integri. Frequente è la necrosi (o disfacimento) granulare che già descrissi e se ne osservano gli stadii più avanzati; i nuclei caduti o no nel lume, in cromatolisi, o in degenerazione idropica. Vidi pure il distacco completo degli orli uniti di tutte le cellule epiteliali da un lato del tubulo; questi orli formano una linea scura caduta nel lume in modo che restano alla parete i nuclei ancora integri con scarso protoplasma.

Le alterazioni necrotiche sono meno gravi nelle parti più basse della corteccia.

In quanto ai tubuli spirali, per evitare ripetizioni dirò che vi si riscontrano nelle cellule alterazioni analoghe a quelle del coniglio B. Le lesioni dei nuclei sono meno frequenti che in quel caso. Nelle anse discendenti vidi qualche cellula in necrosi granulare. Nel lume delle anse ascendenti si ritrova spesso un detrito granulare con nuclei epiteliali e qualche leucocita.

Nei tratti intermediari, cromatolisi, protoplasma più scuro. Nelle porzioni alte dei tubuli retti il contorno cellulare è ben netto; presenza di quei vacuoli che descrissi, intorno al nucleo; costante la cromatolisi. Nelle

porzioni basse il contorno delle cellule si può fare granuloso in modo che i limiti finiscono collo scomparire. Anche il nucleo può essere poco colorabile; frequente la degenerazione idropica di esso. Vidi in molti punti nel lume dei gruppetti di nuclei in cromatolisi quasi completamente fusi insieme.

Glomerulo. — Iperemico. Nuclei dell' epitelio della capsula costantemente molto ingrossati. Anche i nuclei dell' epitelio del glomerulo sono sporgenti e circondati da un' area di protoplasma omogeneo. Qualche nucleo rotondo (coll'apparenza di leucocita) nello spazio fra capsula e glomerulo; di più vi trovai nuclei epiteliali ed una sostanza finissimamente granulosa od omogenea con grossi vacuoli. All' ilo vidi spesso un gruppetto di nuclei di leucociti.

Interstizii e vasi. — Qui pure le arterie e le vene sono piene di sangue. L' iperemia dei capillari non è tanto spiccata come nel coniglio B, nella zona di confine fra corticale e midollare; nella midollare invece è abbastanza notevole. Sono più numerose le emorragie in tutta la corteccia e così le infiltrazioni cellulari, specialmente in vicinanza alle suddette emorragie. Descrivo brevemente queste alterazioni perchè sono molto analoghe a quelle del coniglio B; qui vi è di notevole il fatto che nei focolai d' infiltrazione le cellule sono più numerose e più ravvicinate e che si vedono molti focolai anche in punti lontani da emorragie. In quanto alla loro sede sono numerosi e molto estesi nella zona di confine fra corticale e midollare. In discreto numero nella corticale. In vicinanza ad essi i tubuli sono molto alterati. Nella corteccia e specialmente nei raggi midollari i nuclei degli interstizii sono ingrossati ed hanno una struttura cromatica ben distinta.

Cane A. — Animale del peso di 6 kilog. Gli furono somministrati 6–10 gr. di ClNa al giorno mescolato a pane bagnato ed a carne tritata. Alla 14ª giornata di esperimento fu ucciso. Durante l' esperienza le orine presentarono traccie di albumina.

Necroscopia. — Nulla di notevole in alcun organo; reni con corticale iperemica, midollare molto pallida.

Canalicoli contorti. — La necrosi granulare è diffusa a tutti i tubuli della porzione più superficiale della corteccia; nei gradi avanzati le cellule sono chiare con contorno indistinto e contengono scarsissimi granuli; oppure 3–4 bastoncini isolati, quasi si fossero svuotate; il lume è ripieno di detrito granuloso oppure di una sostanza quasi omogenea ben colorabile; questa sostanza si ritrova a preferenza nelle parti basse dei tubuli. In qualche canalicolo il lume è libero probabilmente perchè il detrito è disceso. In altri ha una disposizione speciale; il contenuto del canalicolo manda dei grossi prolungamenti verso le pareti, i pochi nuclei che rimangono stanno quasi in nicchie regolari, chiare.

I nuclei di rado sono situati lungo la parete; per lo più stanno nel detrito e sono in cromatolisi, la quale qui spesso arriva fino agli stadi ultimi,

cioè sino alla completa omogeneità del nucleo. Osservai in esso anche la degenerazione idropica. In alcuni tubuli alcune cellule assunsero un'apparenza omogenea; il protoplasma è intensamente colorabile; il nucleo è nella sua sede in preda ad avanzata cromatolisi.

Nei tratti di tubuli situati fra i raggi midollari le alterazioni non sono così estese.

Nei tubuli spirali si osserva specialmente nelle porzioni più basse un abbondantissimo deposito di grasso; per lo più non si distingue che un ammasso di goccie colorite in nero e di granuli di cromatina.

In alcune porzioni strette dall'ansa di Henle non restano delle cellule che traccie lungo la parete; i nuclei sono nella loro sede normale: altre contengono granuli adiposi, altre sono integre, altre pur conservando l'epitelio integro contengono nel lume cilindri.

Porzione larga delle anse di Henle: lieve grado di necrosi granulare che dà a tutto lo strato di rivestimento del tubulo un aspetto uniforme finamente granuloso: i nuclei sono per lo più integri; qualche leucocita nel lume, qualche canalicolo in cui manca lo strato epiteliale è riempito in totalità da globuli rossi. Molte altre anse hanno nell'epitelio o nel lume grosse goccie di grasso; anzi spesso sono trasformate in cilindri compatti coloriti in nero dall'acido osmico. Molte altre pur conservando l'epitelio integro contengono nel lume cilindri omogenei nei quali vediamo numerosissimi nuclei in cromatolisi.

Tubuli retti. — Nelle porzioni superiori sono integri: contengono solo qualche granulo di grasso: più in basso vediamo nel lume quei cilindri che descrissi nelle porzioni ascendenti delle anse; l'epitelio od è totalmente distrutto oppure, restando i nuclei alla parete, il resto della cellula si confonde nel cilindro; molti di questi sembrano uniformemente costituiti da cromatina. In numerosi tubuli retti si vede un abbondantissimo deposito di grasso.

Glomeruli. — Hanno un volume presso a poco normale. Vidi in qualche glomerulo la capsula ispessita. I nuclei dell'epitelio e della capsula sono ingrossati, sporgenti e circondati da un'area di protoplasma. Nello spazio fra capsula e glomerulo si trova spesso una sostanza granulosa chiara oppure scura, quasi omogenea in cui possono essere racchiusi nuclei epiteliali con granulazioni proteiche e spesso con diminuita colorabilità (in generale raccolti tutti verso una porzione della capsula) e piccole cellule rotonde con granuli di grasso nel protoplasma e granulazioni nel nucleo. I nuclei dell'epitelio glomerulare possono apparire sporgenti. La sottile area di protoplasma che li circonda contiene qualche volta dei granuli di grasso. Vidi singole anse vascolari (3-4 per glomerulo) riempite di sangue. Nel lume di molte anse vidi cellule epiteliali e nuclei che hanno tutto l'aspetto di leucociti in diapedesi. In qualche glomerulo vidi all'ilo un gruppetto di nuclei di leucociti.

Interstizii e vasi. — Nella corteccia i capillari sono molto dilatati da

sangue: si vedono numerose emorragie negli interstizii (specialmente nella *cortex corticis*). I nuclei del connettivo interstiziale sono rigonfi in tutto il rene e qua e là vi può distinguere intorno ad essi un' area di protoplasma omogeneo; allora sono molto più grossi e poveri di cromatina (lunghezza di 12 μ e diametro di 3 μ). Possono crescere anche in numero e continuarsi in sottili fibrille tortuose.

Cane B. — Animale giovane di 3900 gr. di peso; gli somministrai 4-6 gr. di ClNa mescolati a 200 gr. di carne magra. L' animale durante la notte veniva tenuto in gabbia senz' acqua: durante il giorno beveva avidamente. Esaminai l' orina (emessa sempre in gran quantità, 400-600 gr. nelle 24 ore) a varie riprese; trovai soltanto traccie di albumina (di rado arrivò ad un 1/4 per 1000). Negli ultimi giorni trovai cilindri granulosi. L' animale morì 22 giorni dopo il principio dell' esperimento.

Necroscopia. — Mucosa gastrica molto arrossata: reni un po' ingrossati; la capsula facilmente staccabile; piccole emorragie alla superficie; la corticale molto iniettata di sangue; raschiando dalle boccuccie di vasi continuava ad escir sangue; midollare piuttosto pallida.

Canalicoli contorti. — Quasi tutti questi tubuli sono alterati; in tutta la corteccia non ne vidi mai uno il di cui epitelio avesse conservato i bastoncini.

Qui la necrosi granulare è più diffusa e più grave che negli altri animali; il tubulo è molto spesso spoglio di epitelio e nel mezzo di esso non vediamo che un resto di sostanza granulosa con qualche nucleo in degenerazione idropica e granuli di grasso e di cromatina. In canalicoli così alterati si può vedere qualche elemento isolato con protoplasma omogeneo intensamente colorato e nucleo in avanzata cromatolisi.

Il lume in tutti i canalicoli infine è scomparso. In conseguenza di questa alterazione vediamo frequente la rarefazione del protoplasma. Spessissimo vidi pure il distacco in massa di tutti gli elementi del canalicolo, i quali formano un cilindro spesso compatto ma in cui si possono anche distinguere gli orli delle cellule; è isolato notevolmente dalla parete. In esso i nuclei possono trovarsi ancora lungo i margini od essere sparpagliati nella massa, la quale può subire alterazioni ulteriori, (comparsa di goccie di grasso, degenerazione idropica dei nuclei). Piuttosto rara è la presenza di finissimi granuli di grasso (se mai nelle cellule in sito). In molti canalicoli vediamo che il disfacimento granulare ha dato un aspetto striato al rivestimento epiteliale.

Ma l' alterazione più degna di nota in questo caso e che trovai per lo più a gruppi, di rado nella *cortex corticis*, più spesso nelle porzioni sottostanti della corteccia, è la seguente: il canalicolo è diminuito di volume (24-27 μ di diam.) ed è trasformato in una massa intensamente colorabile coi colori acidi di anilina, ben colorabile anche coi basici; questa massa non ha una costituzione granulare ma nei preparati in Flemming non ha neppure un aspetto molto omogeneo (nei preparati in alcool è veramente omogenea-

splendente): si scorgono finissimi solchi che dividono la massa in zolle, zolle che spiccano di più in preparati in alcool. Di questa alterazione si possono scorgere i varii stadî: il canalicolo non si colora tanto intensamente come negli stadii più avanzati (col colore *Orange G* in giallo); non è molto omogeneo; anzi vi è molta somiglianza fra questa forma e le forme avanzate di necrosi granulare, colla differenza che qui la massa è compatta, non si vedono mai rarefazioni e che i nuclei stanno nella loro sede normale e son sempre rimpiccioliti, omogenei (in cromatolisi avanzata): del resto nello stesso canalicolo si può vedere una porzione di epitelio in preda a questa alterazione, un' altra in disfacimento granulare. In altri canalicoli più alterati la massa è più omogenea, più colorabile (in brunastro coll' *Orange G*) specialmente lungo le pareti, con nuclei in cromatolisi (molti ne mancano) nella loro sede normale: si vedono già fini solchi: qualche granulo di grasso qua e là. Altri tubuli infine si colorano assai in rosso-bruno-scuro coll'*Orange G* ma più lungo la parete che nel lume, il quale può anche esser libero: non vi si scorgono nuclei che molto di rado; sono divisi in grosse zolle. Credo che senza esitare, come meglio spiegherò in seguito si possa dare il nome di ialini a questi canalicoli.

Ansa discendente di Henle. — Spesso integra, altre volte in degenerazione ialina con nuclei in cromatolisi. Si possono scorgere nel lume zolle di sostanza ialina (intensamente colorabili) che non hanno rapporto alcuno colla parete. Con discreta frequenza, specialmente nelle parti più alte, vidi il lume dilatato e ripieno di sostanza omogenea, poco refrangente e poco colorabile.

Anse ascendenti di Henle. — Presentano con grande frequenza degenerazione ialina oppure mostrano alterazioni d' altra natura: l' epitelio ha una colorabilità maggiore del normale e contiene sfere di grasso di grandezza varia nel suo interno; anche il lume spesso ne è ripieno; il nucleo è soltanto un po' impicciolito; altre volte non si può più parlare di epitelio giacchè non vediamo che una massa molto colorita ripiena di goccie di grasso. Poche sono le anse ascendenti integre.

I tratti intermedi sono spesso ripieni di quella sostanza omogenea che già descrissi: epitelio integro.

Tubuli retti. — Nelle porzioni alte l' epitelio è integro ed il lume è libero; di rado lieve disfacimento granulare. Nelle porzioni che decorrono nei raggi midollari quasi sempre vidi il lume slargato e ripieno di quella sostanza omogenea che descrissi nelle anse discendenti; l' epitelio è compresso da questa ed è perciò più basso del normale; il cilindro (giacchè credo di poterlo chiamare così) talvolta è in parte omogeneo, in parte costituito di zolle intensamente colorabili, oppure di masse di sostanza ialina. L' epitelio molte volte non si fonde col contenuto ma ciò può anche avvenire: le sue cellule spesso sono integre, altre volte contengono granuli albuminoidi e di grasso di grossezza varia; rara la necrosi granu-

lare. In qualche caso il lume è ripieno di granuli di cromatina. Nelle porzioni che decorrono nella midollare trovai qualche cilindro di sostanza granulosa o di zolle; frequenti sono pure cilindri di un aspetto simile a quella sostanza che chiamai ialina con numerosi nuclei in cromatolisi; non contraggono aderenze colla parete. L'epitelio od è in necrosi granulare con qualche granulo di grasso sino alla completa caduta (rara) od è integro; i suoi nuclei son di rado in cromatolisi: i collettori sono integri.

Glomeruli. — Son sempre piuttosto iperemici; talvolta tutte le anse son vuote salvo 2 o 3 enormemente dilatate che riempiono tutta la cavità glomerulare. La capsula è circondata da una zona finamente fibrillare, poco colorabile, povera di nuclei: talvolta questa zona ha l'aspetto di connettivo ialino con qualche nucleo allungato ricco di cromatina: di più grossi nuclei allineati lungo la cavità della capsula.

Qualche nucleo dell'epitelio e della capsula è ingrossato e sporge: nella sottile striscia di protoplasma che li circonda si possono scorgere piccole goccie di grasso; vidi anche qualche granulo di grasso nell'interno del nucleo. Nello spazio fra capsula e glomerulo, che può anche essere abolito per la forte iperemia del gomitolo, è costante la presenza di un essudato granuloso ed omogeneo pochissimo colorabile (analogo alla sostanza che descrissi nel lume dei tubuli retti); altre volte trovai un detrito irregolare o compatto, colorabile in scuro, ricco di goccie di grasso: spesso fini granuli di cromatina. In mezzo a questo trovai nuclei epiteliali con goccie di grasso all'intorno (probabilmente nel protoplasma che non riescii a distinguere che in qualche raro caso); mostravano sempre segni di degenerazione. Un altro fatto frequente è la comparsa all'ilo dei piccoli nuclei irregolari che chiamai leucociti; s'estendono spesso a ventaglio per buona parte del glomerulo; in molti preparati ebbi occasione di vedere che quest'infiltrazione incomincia nelle pareti delle arteriole afferenti ed efferenti, e poi si estende: quando quest'infiltrazione è molto notevole continua lungo la parete delle arteriole per un certo tratto. In corrispondenza a questi leucociti il glomerulo non ha il suo aspetto normale: a prima vista sembra omogeneo e solo con grande attenzione si arrivano a distinguere fibrille irregolari e scarse. In mezzo ai piccoli nuclei si scorge ancora qualche nucleo epiteliale un po' più colorabile del normale. Nei rari casi in cui questa alterazione è molto accentuata tutto il glomerulo è trasformato; sembra che la parete delle anse si sia enormemente ispessita ed abbia quasi occluso il lume; giacchè si vedono delle piccole nicchie meno colorite in cui sta racchiuso qualche nucleo endoteliale e con nuclei epiteliali scarsi. Del resto vidi questa sclerosi del glomerulo anche indipendentemente da infiltrazione parvicellulare.

In generale però le anse hanno aspetto normale: talvolta fra esse è interposta una sostanza granulosa quale vedemmo fra capsula e glome-

rulo. Nei nuclei dell'endotelio delle anse glomerulari vidi un lieve rigonfiamento e, raramente, la cromatolisi.

Interstizii e vasi. — Nella corteccia le emorragie sono numerosissime: molti interstizii sono enormemente dilatati da raccolte di sangue: i canalicoli vicini a questi sono più stretti. Hanno una lunghezza che varia da 10 μ a 800 μ, In una serie di preparati vidi 3 o 4 grossissime raccolte di sangue sotto-capsulari (di 600 μ o 700 μ ciascuna) circondate da abbondante connettivo giovane. Questo focolaio era visibile ad occhio nudo. I capillari sono molto dilatati nella corteccia, poco nella midollare. Le arterie e le vene non sono dilatate da sangue. Nelle pareti delle piccole arterie i nuclei dell'avventizia sono rigonfi (arrivano fino alla lunghezza di 15 μ) e talvolta proliferati sino al punto da nascondere la media.

I nuclei interstiziali sono piuttosto ingrossati e gli elementi aumentati di numero; sono allungati, abbastanza omogenei, meno colorabili dei normali. Gli interstizii sono leggermente allargati e vi si scorgono fini fibrille connettivali, specialmente presso i glomeruli ed i vasi. Un aumento di nuclei non è frequente e se mai lo trovai in prossimità a canalicoli in degenerazione ialina; si scorgono piccoli focolai di 15-30 nuclei, non molto ravvicinati, allungati od irregolari; in rapporto con questi focolai vidi in qualche preparato delle file di veri fibroblasti (con nucleo allungato, a reticolo cromatico delicatissimo ed abbondante protoplasma).

Cane C. — Cane del peso di 13 kilog. Fu nutrito con 200 gr. di carne e 700 gr. di pane al giorno mescolati a dosi di ClNa, nei primi 15 giorni di soli 4-6 gr. in seguito di 15-35 gr. Dopo un mese e 14 giorni fu ucciso con una bastonata alla testa. Lasciai bere l'animale quanto voleva; la quantità delle orine oscillò da 800 gr. ad un litro. Soltanto negli ultimi giorni l'orina conteneva traccie di albumina e qualche cilindro.

Necroscopia. — Nulla di notevole negli organi. I reni un po' ingranditi con capsula difficilmente staccabile, la superficie un po' variegata; del resto nulla di notevole.

Tubuli contorti. — Necrosi granulare di grado molto più lieve e meno diffusa che nel cane B. Per lo più i nuclei sono in sito; pochi tubuli hanno le cellule in necrobiosi avanzata ed hanno l'aspetto di ammassi granulosi con nuclei scarsi, oppure l'epitelio è tanto rarefatto che di esso non restano che scarsi granuli, finissimi, pulverulenti o grossi, scuri.

Cilindri granulosi compatti nel lume, colorabili in scuro, contenenti nuclei in cromatolisi; vidi fondersi questi cilindri in molti punti coll'epitelio necrobiotico, ma ne vidi alcuni ben distinti dall'epitelio integro (con bastoncini conservati). Mi fu possibile di vedere stadî di passaggio dai canalicoli in grave necrosi granulare sino a questi cilindri; le masse granulose a poco a poco si raccolgono verso il centro del tubulo, si fanno più compatte, si coloriscono più intensamente e prendono l'aspetto di cilindri.

Molto spesso l'orlo delle cellule si continua in un detrito pulveru-

lento. Oppure vidi i bastoncini separati da larghe strie chiare. Nei territori in cui le proliferazioni connettivali hanno raggiunto un grado elevato, dei canalicoli non restano che isolotti sparsi di cellule epiteliali omogenee con nucleo ben conservato. In qualche raro tubulo vidi delle masse nel lume ed anche cellule in sito, omogenee, molto colorabili. Canalicoli spirali integri.

Anse discendenti.— L'epitelio è integro, al più un poco granuloso con orlo sfrangiato e qualche cellula caduta.

Anse ascendenti. — Sono trasformate in una massa scura con nuclei e goccie di grasso nel mezzo e in cui non si vedono bastoncini: si può anche avere la necrobiosi pulverulenta.

Tratti intermedii. — Qualche cilindro ialino nel lume, staccato dall'epitelio.

Tubuli retti. — Nella corteccia l'epitelio non ha un orlo ben netto ma è granuloso verso il lume. Nei raggi midollari è in preda ad alterazioni più gravi: molti nuclei sono caduti nel lume che non è libero: vi troviamo anche fini granuli di grasso: altre volte pur essendo l'epitelio integro vidi nel lume una sostanza omogenea poco colorabile (vedi cane B). Osservai poi un altro fatto: che tanto i tubuli retti che le anse hanno spesso il lume di diametro inferiore alla norma nei punti di maggiore proliferazione interstiziale. Nella midollare l'epitelio dei tubuli retti ha un protoplasma molto scuro alla base, con granuli di grasso alla estremità libera, la quale del resto è sempre indistinta. Oppure è scuro in totalità senza limite netto fra cellula e cellula; molti nuclei caduti. Nel lume cilindri granulosi scuri con nuclei e granuli di grasso che non contraggono rapporti colla parete.

Glomeruli. — Sono in generale completamente vuoti di sangue. Intorno alla capsula quando si trovano presso a focolai di proliferazione interstiziale, vediamo un fitto strato di cellule (grossi elementi dell'apparenza di fibroblasti e cellule rotonde od irregolari più piccole, talvolta sottili fibrille connettivali in mezzo). Quest'infiltrazione incomincia sempre dall'ilo. I nuclei della capsula son di rado rigonfi. Il gomitolo è per lo più di volume inferiore alla norma, cosicchè, non essendovi sempre contemporanea retrazione della capsula, lo spazio fra quest'ultima ed il glomerulo può essere molto ampio; in questo ritroviamo la solita sostanza granulosa e qualche nucleo epiteliale rimpicciolito. I nuclei dell'epitelio glomerulare hanno un volume molto vario a seconda dello stadio di alterazione in cui si trova il gomitolo. La parete di molte anse vasali è molto ingrossata, omogenea e si colora bene con colori acidi di anilina; cosicchè il lume se non è otturato è molto ristretto e spesso ripieno di una sostanza leggermente granulosa non colorita; vi trovai globuli rossi soltanto quando questa alterazione è di grado lievissimo ed in questo caso le anse non sono omogenee ma finamente granulose. I nuclei epiteliali sono più piccoli e meno coloriti del normale, tanto che con difficoltà si

distinguono dagli endoteliali; questi hanno la membrana nucleare poco distinta e la cromatina frammentata. In altri casi il glomerulo è molto impicciolito, non vi si scorge che un intreccio di fasci omogenei ben colorabili; fra questi vi sono strette fessure in cui stanno nuclei piccolissimi, raggrinzati, uniformemente coloriti. I nuclei dell' epitelio della capsula non sono ingrossati. All'ilo dei glomeruli è quasi costante un' infiltrazione di cellule (leucociti e fibroblasti), anche se la sclerosi è nel suo stadio iniziale: da questo focolaio vidi cellule affusate (leucociti) spingersi fra le anse in file di 3–4 ed in qualche caso invadere tutto il glomerulo in modo da nasconderlo completamente.

Interstizii e vasi. — I vasi sono poveri di sangue. Emorragie molto notevoli non ne ho osservate, ma vidi piccoli gruppi di globuli rossi integri od alterati occupare gli interstizii tanto nella corticale che nella midollare. Nelle piccole arterie vidi i nuclei dell'avventizia aumentati di volume e di numero.

In molti punti immediatamente sotto la capsula una zona di parenchima renale è trasformata in connettivo ricco di nuclei allungati, colorati intensamente ed omogenei. Immediatamente al disotto della capsula decorrono fasci di fibre connettivali parallele a questa con macchie di pigmento ematico interposto fra i fasci: più profondamente questi vanno scomparendo: i nuclei sono meno affusati e sono circondati da un' area di protoplasma: fra questi elementi possiamo ancora distinguere residui di canalicoli, con cellule epiteliali che hanno protoplasma e nucleo omogenei, più coloriti, e con qualche cilindro d' aspetto ialino staccato dalla parete. Discendendo nella corteccia vidi numerosi focolai di proliferazione interstiziale. Anche al di fuori di questi focolai fra i canalicoli vidi grosse cellule del diametro di 4–5 μ con abbondante protoplasma omogeneo, spesso con 3–4 prolungamenti, con grosso nucleo e nucleolo e delicata e fitta rete cromatica. Questi elementi li troviamo o ad isolotti od in lunghe serie ed allargano gli interstizii sino a 25–30 μ di diametro. In altri punti vediamo il protoplasma di queste cellule fuso, i nuclei ravvicinati e rimpicciolìti, con sottili strie interposte. Spesso, e specialmente in vicinanza ai vasi ed ai glomeruli gli interstizii sono allargati da veri fasci di fibrille connettivali con piccoli nuclei allungati. Oppure, e specialmente presso a piccole vene, vidi focolai di piccole cellule coi caratteri di leucociti frammisti o no a globuli rossi: i quali focolai se sono molto estesi constano unicamente di elementi rotondi.

Queste alterazioni sono più accentuate e diffuse nella *cortex corticis* e nei raggi midollari; l' emigrazione dei leucociti è pure evidente al confine fra corticale e midollare.

Cane D. — Cane giovanissimo del peso di 6700 gr. Fu nutrito per 2 mesi con 300 gr. di pane e 200 gr. di carne mescolati a dosi di ClNa che oscillarono dai 15 ai 25 gr. Negli ultimi 8 giorni ricorsi alla sonda: gli iniettavo 100 cc. al giorno di soluzione al 20 % di ClNa. Fu ucciso col cloroformio.

Necroscopia. — Mucosa gastrica arrossata, con emorragie sotto-mucose e qualche straccio di muco-pus poco aderente. Duodeno con emorragie puntiformi sparse nello spessore della muccosa: emorragie più numerose nel crasso.

Reni. — Un po' aumentati di volume con capsula facilmente staccabile; tanto la corticale che la midollare sono molto iniettate: raschiando le superfici di taglio, queste continuano a dar sangue.

Canalicoli contorti. — Qui pure vidi varie forme di necrobiosi simili a quelle descritte: la necrosi granulare è tanto avanzata che spesso a mala pena si distingue la membrana anista che serve di base all'epitelio, ed a prima vista sembra che molti tubuli si siano fusi in un detrito granuloso con nuclei sparsi. Non starò a descrivere la rarefazione del protoplasma, nè l'accumulo del detrito nel lume (con susseguente formazione di cilindri) perchè un tale quadro è analogo a quello descritto più volte; è soltanto molto più grave. I nuclei sono meno colorabili del normale e spesso a mala pena si distinguono in mezzo al detrito, il quale spesso assume una apparenza omogenea e si fa più colorabile, non solo coi colori acidi (*Orange G*), ma anche coi basici (saffranina). E questa maggior colorabilità è un carattere che ritrovai non soltanto in canalicoli in necrosi granulare, ma legata ad altre alterazioni che tenterò ora di descrivere: l'epitelio può essere nella sua sede normale ed anche presentare verso la base un avanzo di bastoncini poco netti; però si colora molto più intensamente: l'orlo interno è indistinto, i nuclei integri. Oppure i bastoncini degli epitelii non hanno più la loro disposizione caratteristica; sono scarsi, grossi e lasciano fra loro delle strie chiare: l'orlo interno delle cellule può essere anche ben netto. In altri tubuli vidi l'epitelio di rivestimento trasformato in masse irregolari molto colorite in cui non si distinguono che difficilmente i nuclei; nel lume possiamo trovare fini granuli o le stesse zolle.

Dirò subito che l'aspetto di queste masse è ben differente da quello che chiamai ialino; esse possono comparire a mo' di zolle sparse, oppure formare un addensamento compatto che occupa tutto il canalicolo. E questa lesione pure può portare la distruzione della membrana basale dell'epitelio.

In generale, quanto più queste zolle sono colorabili tanto più sono omogenee; e m'importa di stabilire bene ciò.

Vidi pure il distacco in toto dell'epitelio, pur restando esso quasi integro. Qua e là sparse in tubuli con epitelio distrutto, oppure raggruppate in cilindri nel lume, vidi masse che si tingono coi colori nucleari con grande intensità.

Anche in questo animale devo far rilevare che i fatti di necrosi più gravi si ritrovano a gruppi; vidi spesso territori di canalicoli integri.

Nelle porzioni di canalicoli contorti interposte fra i raggi midollari trovai lesioni analoghe, ma meno diffuse. Piuttosto rara è la presenza di granuli di grasso nel protoplasma e non sempre è in rapporto con una

grave alterazione, perchè può aversi anche in cellule con bastoncini integri.

I tubuli spirali nelle parti alte hanno grossi granuli di grasso nel protoplasma in quantità notevole, i bastoncini conservati. I tratti che decorrono nei raggi midollari hanno spesso la parte interna delle cellule distrutta, il protoplasma rimanente ricco di granuli di grasso: per lo più con difficoltà si distinguono dai canalicoli retti.

Anse discendenti. — Per lo più hanno l'epitelio normale, al più qualche granulo di grasso, o l'orlo indistinto; il lume talvolta ripieno di un detrito con nuclei.

Anse ascendenti. — Hanno un aspetto affatto caratteristico; già a piccolo ingrandimento spiccano per la loro colorazione più intensa; maggior colorabilità che si osserva anche in preparati normali, ma che non arriva mai sino a questo punto. Osservandole meglio mi accorsi che l'epitelio è nella sua sede normale e che il lume per lo più è libero, ma quest'epitelio non è granuloso come di solito, ma è più omogeneo; non è però uniforme perchè qua e là si vedono tratti più chiari o più scuri. Questo aspetto è ben differente dalle alterazioni che descrissi nei canalicoli contorti. Qui l'aspetto è molto più uniforme, l'epitelio è sempre nella sua sede normale ed è omogeneo. Il nucleo è molto alterato in tutte le anse: è rigonfio, la membrana nucleare è ben distinta, la cromatina è scomparsa; soltanto nel centro si scorge un grosso corpicciuolo splendente, sferico che si colorisce poco coi colori nucleari (ha l'aspetto di un nucleolo). Quest'alterazione è estesa a tutto il decorso dell'ansa sin nella midollare, anzi qui è anche più grave: il canalicolo è più omogeneo e più colorabile, senza nuclei: ha un diametro molto ridotto (10 μ).

Nel lume vidi talvolta zolle sferiche omogenee scure (simili all'epitelio) od un detrito granuloso.

Nei tratti intermedii l'epitelio è granuloso e cosparso di fini goccie di grasso.

Tubuli retti. — Nella corticale e specialmente nei raggi midollari il rivestimento epiteliale appare molto più basso e perciò il lume è più largo, per la distruzione dell'orlo interno delle cellule; il protoplasma è molto scuro e ricco di granuli di grasso; molti nuclei son caduti; qualche tubulo è completamente spoglio di epitelio. Il lume, con frequenza tanto maggiore quanto più si discende, è ripieno di detrito granuloso con nuclei.

Nella midollare i canalicoli retti sono egualmente alterati: hanno sempre il protoplasma ricco di granuli albuminoidi e grassosi, i confini cellulari poco netti ed anche si può vedere la fusione di tutte le cellule in una massa indistinta. I nuclei, anche se caduti, non son mai molto alterati.

Nel lume trovai più volte cilindri stretti molto tingibili che non avevano rapporti intimi coll'epitelio.

In immediata vicinanza alle arterie ed alle vene con degenerazione

ialina del connettivo perivasale i canalicoli non son più riconoscibili; sono trasformati in masse solide omogenee non colorabili, quasi splendenti, senza che vi sia una corrispondente alterazione dei nuclei.

Glomeruli. — Sono di volume vario, talvolta superiore alla norma, talvolta inferiore.

La capsula è leggermente ingrossata; per lo più ha uno spessore di 2-3 μ, ma ne vidi alcune molto più allargate (sino a 20 μ); ha una costituzione piuttosto omogenea; è soltanto attraversata da fini fibrille con scarsi nuclei connettivali stretti ed allungati o lievemente ingrossati. Talvolta vidi l'infiltrazione cellulare dell'ilo estendersi intorno alla capsula, ed anche punti isolati di questa divenir sede di proliferazione di nuclei.

I nuclei dell'epitelio della capsula sporgono; nel protoplasma che li circonda, ed anche nel nucleo granuli di grasso finissimi, distinguibili solo a forte ingrandimento; essi formano un fine strato di granuli quasi continui che circonda tutto il glomerulo. Vidi anche questi nuclei staccarsi dalla loro inserzione.

Nella cavità della capsula vidi un essudato omogeneo o granuloso, oppure masse irregolari di detrito; grossi nuclei ovali con cromatina colorabile e scomposta in granuli, per lo più raccolti in una data porzione della capsula. Sono pochi i nuclei dell'epitelio glomerulare che si presentano ingrossati. In molti glomeruli le anse vasali sono modicamente iniettate, (non vi è mai un'iperemia straordinaria), in altri sono completamente vuote. Nei primi le anse non presentano alterazioni; al più qualche granulo di grasso nella parete. I secondi offrono il quadro della sclerosi glomerulare che già descrissi nel cane C; qui però non si arriva mai alla completa obliterazione delle anse; i nuclei endoteliali ed epiteliali non presentano alterazioni.

Vidi poi la trasformazione di qualche piccola ansa in una massa granulosa impervia senza contorno netto.

Qui pure è quasi costante all'ilo una infiltrazione parvicellulare che incomincia nella parete dei vasi afferenti ed efferenti, e può estendersi tanto nel glomerulo a mo' di ventaglio che dalla parte opposta, formando focolai di 80 μ di lunghezza e 30 μ di diametro. Vidi dei glomeruli tanto infiltrati che le anse più non si distinguevano.

Interstizii e vasi. — Le arterie e le vene sono vuote di sangue; soltanto qualche capillare nella corteccia è iperemico. Costanti le raccolte di sangue in immediata vicinanza dei grossi vasi. Negli interstizii della corteccia hanno un diametro di 80 μ e più, e in mezzo si distinguono goccie di grasso e nuclei alterati. Vidi pure gli spazi linfatici perivascolari infiltrati di globuli rossi.

Molte grosse arterie e vene della zona di confine fra corticale e midollare appaiono circondate da una larga area di sostanza ialina con scarsissime fibrille e nuclei poco colorabili: intorno ad un'arteria di 70 μ di diam. vidi una tale zona estendersi da ogni lato per 150 μ.

Vidi pure qualche vasellino di cui non si poteva dire se fosse vera-

mente una vena od un' arteria, specialmente in prossimità a glomeruli, con parete completamente omogenea, refrangente alla luce, priva di nuclei (in degenerazione ialina). Vidi poi arterie di 55 μ di diam. con pareti molto omogenee in cui le fibrille sono scomparse e in cui si distingue ancora qualche nucleo poco colorabile e la membrana integra.

Altre minime arteriole hanno i nuclei della parete aumentati di volume (sino a 15 μ di lunghezza), ed in numero; si scorgono addensati in tutta la parete del vaso ed anche nello spazio linfatico che lo circonda; non vi è più distinzione fra le tuniche: i soli nuclei dell' intima si possono ancora distinguere nettamente. All'intorno del vaso qualche fibroblasta e leucociti in diapedesi.

Già ad un esame superficiale salta agli occhi l'ingrossamento dei nuclei interstiziali; questi assumono l'aspetto che descrissi più volte, arrivano sino a 12–14 μ di lunghezza e 3–4 di diametro; spesso li vidi aumentati di numero continuarsi in sottili fibrille connettivali. La conseguenza di questo fatto è l' allargamento degli interstizii che però è differente nei varî distretti del rene. Nella corteccia hanno un diametro che varia da 6 a 20 μ. In prossimità dei glomeruli possono arrivare fino a 30 μ; là la proliferazione nucleare è notevole (2–3 file di fibroblasti e di leucociti).

Negli interstizii dei raggi midollari la proliferazione è più costante e più notevole che nella corteccia. Anche al confine fra corticale e midollare vidi piccoli focolai interstiziali (di circa 45 μ di diam.) con numerose cellule rotonde, e specialmente in prossimità dei capillari e delle arteriole.

Nella midollare intorno alle anse ascendenti di Henle (molto alterate come già dissi) vidi abbondante connettivo ialino, omogeneo, scarsamente fibrillare con grossi nuclei (gli interstizii acquistano così un diametro di 18 μ).

Salamandre. — Le salamandre intossicate con ClNa già nel secondo giorno divenivano straordinariamente edematose: erano poi paralizzate nei loro movimenti.

I reni fissati nel liquido di Flemming mostravano le seguenti alterazioni. Nel descrivere i preparati terrò conto soltanto delle alterazioni citologiche perchè le alterazioni istologiche hanno poco interesse. Dirò soltanto che si ha scomparsa di confini fra cellula e cellula, in pochi canalicoli sono conservati i bastoncini (che come si sa nella salamandra stanno impiantati come ciglia sull' orlo libero della cellula). Nel lume trovai il solito detrito granuloso misto a granuli di cromatina. Rare volte vidi nel lume una sostanza omogenea ialina. L' epitelio in molti casi si può dir distrutto perchè non se ne distingue più traccia ed i nuclei son liberi nel lume; altre volte si fonde indistintamente col contenuto, pur restando i nuclei in sito.

Alterazioni citologiche.— Nel protoplasma si ha quella rarefazione che già descrissi, oppure esso assunse un aspetto pulverulento da sembrare omogeneo a piccolo ingrandimento. Frequenti dei granuli finissimi di grasso.

Ma il fatto più interessante è la comparsa nel protoplasma di granuli molto scuri, piuttosto grossi, a contorno ben netto; possono essere scarsissimi in una cellula od anche tanto numerosi da oscurare il nucleo. Non hanno una localizzazione ben definita; stanno spesso alla base delle cellule, ma ne vidi anche all'apice. Per lo più li vidi nei tubuli più alterati e li ritrovai anche nel lume ove spiccano bene per il loro colorito più scuro sul detrito. Altre volte ne constatai la presenza in cellule con bastoncini integri. Questi granuli nei preparati col metodo alla fucsina ed al verde di Metile si coloriscono in verde scuro e spiccano benissimo sul protoplasma verde-chiaro e sui granuli di secrezione rossi. Dirò a questo proposito che nelle cellule alterate i granuli di secrezione sono scarsissimi o mancano. In quanto al nucleo l'alterazione più interessante è la cromatolisi; il nucleo però non si fa mai completamente omogeneo come negli animali superiori; nel mezzo vi si scorgono figure lineari o triangolari più chiare; ebbi campo di osservarla sotto aspetti varii; vidi la cromatina raccogliersi in una grossa massa nel centro del nucleo, staccata dalla membrana cellulare. Un'altra alterazione è la cariorexi: la cromatina si raccoglie in grosse zolle: la membrana nucleare si spezza ed i granuli di cromatina si disperdono. In generale le alterazioni di protoplasma e nucleo procedono di pari passo.

In questa descrizione di esperienze mi limitai a fare soltanto un minuzioso esame di preparati; ora non ritornerò più su queste particolarità, ma cercherò di riunire in un quadro unico le alterazioni dei canalicoli. In generale vidi in tutti gli animali una necrobiosi degli epitelii localizzata a focolai, nella corteccia, necrobiosi che mi sembra si presenti con grande frequenza nei reni alterati da sostanze tossiche ed anche nei reni di Brightici; e fu chiamata dagli autori con nome diverso, quantunque probabilmente si tratti d'un'alterazione unica. Coen parla di disgregazione pulverulenta; altri di trasformazione in masse finamente granulose, di degenerazione granulare, di riempimento del lume con granuli pallidi; tutti ammettono che incominci con una distruzione dell'orlo libero, che poi si estende al protoplasma. Io mi persuasi osservando i miei preparati, che l'alterazione in discorso può assumere gli aspetti più diversi in modo da simulare anche processi differenti.

Essa nulla ha di comune col rigonfiamento torbido: infatti le cellule non erano mai rigonfie nè si vedevano nel protoplasma i granuli caratteristici; qui il citoplasma era trasformato in un

detrito pulverulento che sostituiva la struttura a bastoncini delle cellule normali; più tardi questo detrito si raccoglieva nel lume ed allora le cellule mostravano una notevole rarefazione:[1] oppure senza grave alterazione della base della cellula il detrito si raccoglieva nel lume e si continuava coll'orlo interno dell'epitelio. Io credo che questa necrosi granulare e non una imbibizione di liquido, sia la causa della rarefazione del protoplasma.

Invece ritengo che una formazione di vacuoli, quale la ritrovai molto spiccata nel coniglio C, sia veramente da riferirsi ad un'imbibizione del protoplasma con un liquido albuminoso; è probabile che là si sia raccolta una certa quantità di liquido intorno al nucleo ed abbia respinto verso la periferia il citoplasma.

Mi potei persuadere coll'osservazione di una lunga serie di preparati, che il detrito si raccoglieva in granuli tanto più grossi, ed era tanto più intensamente colorabile quanto più avanzata era l'alterazione. Accennai più volte a presenza di masse abbastanza omogenee, che chiamai ialine, molto colorabili, nell'interno di interi gruppi di canalicoli. Queste masse, se l'epitelio era integro, assumevano l'aspetto di cilindri ricchi di nuclei in cromatolisi, probabilmente provenienti da porzioni superiori di canalicoli; esse erano frequenti nei retti e nelle porzioni intermediе; rare nei contorti e nelle anse. Io credo che queste masse non siano altro che una trasformazione ulteriore del detrito granulare, giacchè vidi stadî di passaggio dalla prima alla seconda di queste alterazioni; vidi cioè in canalicoli in cui la necrosi era molto avanzata, il detrito fondersi in zolle granulose che a grado a grado si facevano più omogenee.

Brault (52) ammette che per un processo analogo si formino i cilindri omogenei dei reni di nefritici. E Kahlden (loc. cit.) nella nefrite da cromati vide stadî di passaggio da cilindri granulosi ad omogenei (cilindri granulosi nella parte centrale, omogenei nella periferica).

---

[1] Io credo che quest'alterazione che io chiamo rarefazione, corrisponda a quella che i tedeschi chiamano « Quellung. »

Lubarsch (53) nega che i cilindri vitrei o colloidei si formino da scomposizione degli epitelii; egli li attribuisce a trasformazione della fibrina; ma probabilmente egli accenna, e lo dice il nome che egli dà loro, ad un' altra specie di cilindri, ai veri cilindri ialini, i quali per le ricerche di Ribbert, Ernst, ecc. (54) si formano indubbiamente da fibrina. Così io voglio insistere su questo, che le masse che descrissi sono ben differenti dalla sostanza ialina; non hanno l'aspetto splendente di questa e la loro omogeneità è soltanto apparente, perchè a più forte ingrandimento vi si distingue una fine struttura granulare.

Nel descrivere i preparati dei varii cani, accennai a forme di necrosi, che portano una trasformazione dell' epitelio in zolle intensamente colorabili. E così in molti tubuli contorti ed anse di Henle (specialmente nel cane *D*) vidi che l'epitelio pur rimanendo in sito, offriva un aspetto ed una reazione istochimica eguale a quella data da queste zolle.

È un fatto messo in vista da molti autori che le anse ascendenti di Henle nei preparati fissati in acido osmico, anche normalmente, si coloriscono più in oscuro; ma nei preparati normali la colorazione non è così intensa come qui, ed anche se i bastoncini per la prolungata azione del fissatore sono scomparsi, l'epitelio è molto granuloso e non omogeneo come nei miei preparati; di più, specialmente nel cane *D*, vi sono alterazioni nucleari gravi sulle quali ritornerò.

Io credo che qui si tratti di una speciale degenerazione albuminoide alla quale non saprei dare un nome; del resto ritengo che in generale sia difficile, specialmente nel rene, ove l' epitelio che muore assume aspetti molto varii, il voler classificare schematicamente le varie alterazioni; le condizioni individuali, la maggiore o minore intensità della sostanza tossica (opinione espressa da Wagner) fanno sì che gli stessi elementi reagiscano ora in un modo ora nell' altro; e che gli epitelii reagiscano cadendo in preda ad un processo regressivo, che assume gli aspetti più diversi per condizioni a noi completamente sconosciute.

È certo poi che le cellule epiteliali delle anse di Henle

reagiscono in modo diverso dai tubuli contorti dinanzi al medesimo stimolo; giacchè anche in punti contigui vidi, p. e., i tubuli contorti in necrosi granulare; le anse di Henle in preda a quell' alterazione che descrissi; e lo stesso fatto lo notai nel cane *B* nelle anse in degenerazione ialina.

In quanto al valore da darsi a questa maggior colorabilità sia del protoplasma, sia delle zolle necrotiche, voglio pur concedere che il mettere in rapporto la maggior colorabilità di un elemento con un' alterazione del protoplasma già fissato dai reagenti è sommamente empirico; ma io nel far ciò mi fondo sulle osservazioni degli autori ed anche sul fatto che in tutti i miei preparati per lo più questa reazione istochimica corrisponde ad alterazioni gravi; nelle fissazioni in alcool questo è meno evidente e ciò costituisce una differenza essenziale dalla degenerazione ialina.

Osservai poi il distacco in massa dell' epitelio (cane *B* e *D*) dalla membrana propria del canalicolo. Io credo che la causa ultima di questo fatto debba ricercarsi nell' azione del fissatore (liquido di Flemming). Esso non si verifica mai nei tubuli normali, ma soltanto in questi reni patologici. Probabilmente in questi gli epitelii erano in preda ad un lieve processo d' imbibizione patologica nella loro regione basale. Nella contrazione causata dal liquido fissatore questa parte basale più debole, avrebbe ceduto, e da ciò il distacco.

Credo di potere escludere che il distacco sia dovuto ad una necrosi grave dell' epitelio perchè molto spesso le cellule erano integre; le alterazioni che trovai talvolta in questi elementi staccati io le ritengo consecutive. In quasi tutti gli animali, e con diffusione maggiore nel coniglio *C*, vidi nella *cortex corticis* dei vacuoli intorno al nucleo; posso escludere che si tratti di una alterazione dovuta alla fissazione perchè mai in reni normali fissati in Flemming vidi nulla di simile. Questo fatto fu descritto da molti ricercatori e specialmente nella nefrite da cantaride e per opinione generale si ritenne dovuto a presenza di goccie di liquido albuminoso nel protoplasma: anzi Aufrecht (45) chiama queste goccie un essudato dell' epitelio (ritenendo questo in preda ad un processo infiammatorio).

Non credo che il contenuto omogeneo che ritrovai spessissimo nel lume di molte anse discendenti e tubuli retti sia dato da questi vacuoli; lo attribuisco piuttosto ad una trasudazione di plasma dai vasi. Un' altra alterazione e molto interessante osservai, ma pur troppo in un solo animale, nel cane *C*; voglio far rilevare che a questo somministravo una quantità limitata di acqua, mentre agli altri desiderando che l' esperienza non fosse interrotta così presto come in quell' animale dall' insorgenza di una gastrite, permettevo di bere quanto volevano.

Del resto non oso attribuire alla maggior concentrazione della soluzione eliminata (necessaria conseguenza della minore quantità di acqua introdotta) l'alterazione che riscontrai in quell' animale, perchè non ho sufficienti dati per farlo. Voglio parlare di quella lesione dei contorti e delle anse ascendenti che chiamai già metamorfosi ialina; e le detti questo nome perchè il suo aspetto omogeneo-splendente, la colorazione che assume coi colori acidi e specialmente coll' eosina corrisponde tanto alla descrizione che tutti gli autori [e specialmente Reklinghausen (55)] diedero della metamorfosi ialina, che mi sembra inutile portare degli argomenti a conferma di questa mia supposizione. Essa va sempre congiunta a cromatolisi, a meno che non sia tanto avanzata da aver determinato la scomparsa del nucleo.

Descrissi nei canalicoli in degenerazione molto avanzata spaccature trasversali o frazionamento in zolle, figure analoghe a quelle che Nesti (56) trovò nelle fibre muscolari; e credo che la spiegazione che egli ne dà, che cioè questo sia dovuto ad un parziale riassorbimento della sostanza ialina, possa essere applicata anche ai miei risultati.

Non credo che questa metamorfosi sia uno stadio di ulteriore trasformazione di detriti granulari, come ammisi per quelle zolle scure di cui parlai già e che nel descrivere i preparati chiamai ialine, riferendomi unicamente al loro aspetto omogeneo, perchè non vidi mai stadi di passaggio da una lesione all' altra; nè credo che la metamorfosi ialina abbia nulla di comune con quella necrosi in cui il fatto essenziale è la forte colorabilità del canalicolo; là il nucleo non è in cromatolisi,

ma in degenerazione idropica; l'omogeneità è molto minore e sebbene quegli epitelii si colorino nel citoplasma intensamente coi colori acidi, non si colorano coll'eosina come questi, alla qual colorazione Recklinghausen dà un valore di specificità.

Sebbene non voglia ritenere che questa metamorfosi come specifica dell'ClNa voglio ricordare che Rovida notò la comparsa di sfere ialine (che Recklinghausen crede dovute a vera degenerazione ialina) in cellule epiteliali ed in cellule migranti, messe in contatto con soluzioni saline e che certamente non fu riscontrata frequentemente negli epitelii renali perchè fu descritta unicamente nella nefrite da acetone.

Ho parlato di presenza di grasso nelle cellule; nel cane *A* si tratta senza dubbio di una infiltrazione grassa molto avanzata, localizzata alle anse ascendenti ed ai canalicoli retti (fatto frequente nei cani di una certa età), perchè non vidi mai grasso a fini goccie nel citoplasma. Nei cani *D* e *B* i fini granuli dei canalicoli contorti e dei canalicoli retti sono certamente dovuti a fatti di degenerazione grassa. Non si può mai asserire con certezza che il grasso delle anse di Henle provenga da vera degenerazione, perchè anche nei cani normali è quasi costante la presenza di qualche goccia nelle suddette anse.

Da ultimo accennerò al rigonfiamento torbido che trovai unicamente nei reni di salamandre sotto l'aspetto di grossi granuli che si coloriscono in scuro col verde di metile; non deve far meraviglia questa differenza di reperto se si pensa alla diversa costituzione delle cellule degli animali superiori ed inferiori. Che veramente si tratti di rigonfiamento torbido, mi spinge a crederlo l'aspetto e la colorazione che essi assumono, alla quale Galeotti (l. c.) dà un valore di specificità.

Vidi nelle cellule in preda a questa degenerazione diminuiti o scomparsi completamente i granuli di secrezione; e questo fatto confermerebbe le vedute di quelli autori che ammettono essere il rigonfiamento torbido non un fatto progressivo (come vogliono Virchow, Recklinghausen, Lukianow), ma regressivo.

Infine voglio dire due parole sulle alterazioni nucleari. Una delle più frequenti è la cromatolisi ed è per lo più proporzio-

nata alle lesioni del citoplasma: essa incomincia con una maggior colorabilità e con un rimpicciolimento del nucleo; poi la cromatina si frammenta, il nucleo sembra pieno di granuli, e si finisce colla completa fusione della cromatina in una sfera piccola, omogenea molto colorabile coi colori basici. La cromatolisi può avvenire tanto nei nuclei in sito che in quelli caduti.

Vidi pure le cariorexi a cui conseguiva abitualmente una dispersione di granuli di cromatina per il citoplasma.

Il rigonfiamento del nucleo da imbibizione può dare vari aspetti ad esso; lo può fare apparire semplicemente aumentato di volume (come i nuclei glomerulari) oppure tanto aumentato da dare un allontanamento delle zolle di cromatina e perciò un rischiaramento del nucleo. In altri nuclei rigonfi si scorge la scomparsa della cromatina (cane *D*) e la presenza di un grosso corpicciuolo splendente nel mezzo, poco colorabile coi colori nucleari, ma meno ancora coi colori acidi; questa reazione istochimica farebbe escludere che qui si tratti del nucleolo, giacchè nei preparati di epitelio di animali inferiori, e specialmente di Spelerpes esso appare colorito col colore acido; ma negli animali superiori ciò non appare, e si può ammettere che nelle cellule renali i nucleoli restino oscurati dalla cromatina, e soltanto scomparsa questa, siano messi in evidenza ed aumentino anche di volume, forse per l'imbibizione a cui è soggetto tutto il nucleo. Un'alterazione analoga fu descritta da Langhans nella nefrite da bismuto: ma egli non si pronunzia sulla natura di detti corpicciuoli. In altri ancora il nucleo era trasformato in una vescicola con membrana nucleare intensamente colorita e cromatina scomparsa; alterazioni nucleari identiche vide Mürset nella nefrite da aloe.

In quanto alle figure cariocinetiche che trovai, esse erano troppo scarse perchè mi potessi formare un criterio sul loro significato; se cioè fossero fatti rigenerativi od un modo speciale di reagire del nucleo [Barbacci (57)].

Accennerò di volo alla localizzazione di queste lesioni perchè su ciò mi diffusi nel descrivere le esperienze. Esse sono localizzate ai tubuli contorti e prevalentemente alla *cortex corticis*,

ad eccezione della degenerazione ialina che ha sede prevalentemente nelle porzioni ascendenti delle anse di Henle; e così quell'alterazione caratterizzata da maggior colorabilità si trova quasi esclusivamente nelle porzioni ascendenti delle anse. I tubuli retti sono spesso in preda a degenerazione granulare e grassa; naturalmente queste degenerazioni assumono qui un aspetto molto differente da quello dei canalicoli contorti. Spessissimo si riscontrano cilindri granulosi o ialini provenienti da regioni sovrastanti. I tubuli collettori sono sempre integri.

L'iperemia è molto intensa negli avvelenamenti acuti (conigli *A*, *B*, *C*) ed ha una speciale localizzazione (prevalentemente alla zona di confine fra corticale e midollare); è pure gravissima anche nel cane *B*. Trovai nei suddetti animali emorragie localizzate specialmente ove l'iperemia è maggiore; in corrispondenza degli stravasi gli epitelii sono molto alterati. Nel cane *B*, come accennai già, gli stravasi provocarono un'infiammazione reattiva e la formazione di grosse capsule connettivali all'intorno. Nei cani *B*, *C*, *D*, ho potuto accertarmi della presenza di un rigonfiamento e di una proliferazione dei nuclei nella tonaca dei minimi vasi; in molte arteriole il lume era scomparso ed i nuclei erano affusati ed avevano una lunghezza di 12-14 μ. Analogo fatto trovò Aufrecht nei reni da cantaride. Di più nel cane *D* vidi nelle minime arterie una scomparsa di nuclei ed un'omogeneità ed un aspetto ialino splendente della parete. Nelle grosse arterie e vene del territorio di confine fra corticale e midollare, il connettivo perivasale appariva omogeneo con scarse fibrille e pochi nuclei (carattere del connettivo ialino), oppure nelle sue maglie si scorgevano globuli rossi. Nell'un caso e nell'altro era aumentato di spessore. Sembra che questa alterazione si possa estendere ai canalicoli vicini; oppure per la difettosa nutrizione data dall'alterazione vasale questi erano caduti in collasso ed il connettivo interstiziale aveva assunto i caratteri del connettivo ialino.

Io credo che qui si tratti realmente di quella lesione alla quale Recklinghausen dette il nome di metamorfosi ialina del connettivo; e questo processo è senza dubbio perfettamente analogo a quello che riscontrai nelle anse del glomerulo. Perciò

per evitare ripetizioni discuterò su questa metamorfosi quando parlerò delle lesioni glomerulari.

Ambedue queste alterazioni dei piccoli vasi furono viste da Coen nella nefrite da piombo.

Accennai alla presenza costante in prossimità ai capillari, alle vene ed alle arteriole del glomerulo di focolai di nuclei rotondi od irregolari con prolungamenti, od anche affusati, che chiamai leucociti. La maggior parte degli autori parla d' infiltrazione interstiziale di leucociti o d'infiltrazione parvicellulare senza più. Soltanto Aufrecht, (58) in base alle sue esperienze colla legatura dell' uretere nega una emigrazione di leucociti.

Il nucleo degli elementi che io vidi nei focolai è ovale, ha una lunghezza che varia da 5 a 12 μ ed un diametro di 3 o 4 μ od è rotondo (con un diametro di 4 o 6 μ). La cromatina ha una disposizione caratteristica; forma un reticolo molto fine e fitto che dà al nucleo un colore scuro e lo fa spiccare sugli altri, colorazione scura tanto maggiore quanto più piccolo è il nucleo. Quando ebbi occasione di vedere questi nuclei in interstizî stretti (sia fra i canalicoli, sia fra le anse di glomeruli) potei constatare che essi prendevano costantemente una forma affusata. Altre volte hanno un contorno irregolarissimo e presentano prolungamenti laterali finissimi od anche grossi.

Sono questi realmente nuclei di leucociti?

Per rispondere a questa domanda è necessario che faccia una distinzione: in molti focolai (specialmente in avvelenamenti acuti) i nuclei sono poco ravvicinati, hanno un aspetto quale ora descrissi; in altri sono più ravvicinati, più numerosi, rotondi, meno ricchi di cromatina. Mentre i primi sono indubbiamente leucociti in diapedesi, elementi giovanissimi adunque (e in favore di questa ipotesi parla il loro aspetto ed il fatto di trovarli, in casi d'intossicazione recente ed in tutti i casi a preferenza verso la parte periferica dei focolai) i secondi devono essere ritenuti elementi più vecchi. Secondo le idee espresse da Ziegler e Marchand al Congresso di Berlino (59) i linfociti mononucleati proverrebbero dai vasi; però in un periodo più tardivo del processo infiammatorio questi elementi non si potrebbero distinguere da quelli provenienti da proliferazione delle

cellule fisse. Adunque mentre si può asserire con certezza che gli elementi dei primi focolai son leucociti, non si può certo dire se quelli dei secondi siano leucociti o provengano dalle cellule fisse. In questi ultimi focolai di cellule vidi un'evoluzione ulteriore degli elementi rotondi in fibroblasti, cioè in cellule allungate con abbondante protoplasma omogeneo e prolungamenti ed un nucleo che può avere anche 18 μ di lunghezza e 4 μ di diametro.

In quanto alla sede di questi focolai l'accennai descrivendo le esperienze e lo riassumerò in breve: Si trovano quasi sempre presso piccole vene e capillari; con speciale predilezione intorno ai capillari che stanno fra corticale e midollare, quasi costantemente all'ilo del glomerulo.

Indipendentemente da questi focolai in molti interstizii, senza che vi fossero i caratteri di un vero processo infiammatorio, i nuclei non avevano più l'aspetto lineare loro caratteristico, ma erano ingrossati (10,8 μ di lunghezza e 3,2 μ di diametro): si colorivano diffusamente in oscuro; si poteva distinguere talvolta in essi un finissimo reticolo cromatico per cui il nucleo appariva meno colorito.

Spesso si vedeva oltre che un ingrossamento, un aumento numerico di questi nuclei; si distinguevano allora fibrille connettivali sottilissime. Aufrecht descrive lo stesso fatto dandogli il valore di un processo infiammatorio; egli cioè asserisce che i nuclei connettivali divengono ovali, ingrossano molto e dilatano gli interstizii.

Le mie ricerche non sono abbastanza complete da permettermi di stabilire se questo rigonfiamento di nuclei ha il significato di un fatto infiammatorio, e se questi elementi possono ulteriormente trasformarsi in fibroblasti e dare origine a vero connettivo; si potrebbe certamente ammettere che lo stesso agente tossico il quale in molti punti produce processi infiammatorî e degenerativi, in altri non sia sufficiente a produrre una vera infiammazione nel senso di Cohnheim, ma stimoli soltanto questi elementi ad una maggiore attività la quale si esplicherebbe con un rigonfiamento od anche con una proliferazione dei nuclei. Però mi sembra più razionale il ritenere che questo

rigonfiamento di nuclei non sia altro che lo stadio primissimo del processo infiammatorio al quale poi segue l'infiltrazione di leucociti e la trasformazione delle cellule connettivali in fibroblasti; la comparsa di fini fibrille si spiega benissimo con un fatto di imbibizione, per cui si rigonfiano delle fibrille prima non visibili (si sa che il trasudamento di plasma è uno dei fenomeni iniziali dell'infiammazione); questa ipotesi è anche avvalorata da un altro fatto; in vicinanza di focolai di leucociti è frequente la presenza negli intertistizii di qualche leucocita ed anche di veri fibroblasti; questo starebbe a dimostrare che in questi interstizii è già iniziato un vero processo infiammatorio con punto di partenza da quei focolai. Nel cane *C* anzi vidi serie di fibroblasti ed anche una vera neoformazione di connettivo negli interstizii; non citai questo fatto per avvalorare la mia opinione perchè essendo unico non gli posso dare un valore assoluto; sebbene io non sappia in quale modo spiegare una tale alterazione in un animale sano e robusto, l'orina del quale non presentava traccia di albumina prima dell'esperimento; io esaminai molti reni di cani normali anche di età avanzata e non trovai mai una lesione degli interstizii; bisogna dunque ammettere una disposizione individuale per cui nei vari individui i reni reagirono in modo diverso allo stimolo dato dal ClNa eliminato; vedemmo già che neppure gli epitelii mostravano alterazioni corrispondenti alla durata dell'esperimento ed alla dose di ClNa somministrato.

Pur troppo non ebbi il tempo di fare esperienze più prolungate; e considerando che con una sostanza di azione così energica quale è la cantaride, Aufrecht ottenne un rene raggrinzato soltanto dopo 4 mesi e che col piombo certamente più attivo del ClNa sono necessari quattro mesi per ottenere un inizio d'iperplasia connettivale, è certo che per avere effetto analogo col ClNa è necessario un tempo molto più lungo; e quando le mie ricerche avranno, come spero, condotto ad un tale risultato, allora soltanto si potrà mettere in rilievo quali deduzioni positive utili nella pratica siano possibili in questo senso; deduzioni che coi risultati che ottenni non possono essere che ipotetiche.

Passando alle alterazioni del glomerulo dirò che frequente in tutte le esperienze trovai l'infiltrazione di cellule all'ilo; si

estende questa a raggio verso la periferia del glomerulo ed il numero delle cellule diminuisce via via. Verso la periferia (fatto osservato anche da Kahlden in casi di glomerulo-nefrite acuta) le cellule sono piccole ed hanno l'aspetto di leucociti emigrati, all'ilo sono più grosse e fra esse si trovano spesso fibroblasti. Questa speciale disposizione mi sembra dimostri a sufficienza la provenienza di questi elementi dall'arteria afferente ed efferente.

Non mi tratterrò a lungo su questo argomento giacchè qui nulla vediamo di differente dalle infiltrazioni interstiziali da me già discusse.

Klebs (60) ritiene che tale infiltrazione sia dovuta a proliferazione di cellule connettivali, che secondo questo autore si trovano fra le anse vasali; Hansemann (61), Langhans (62) ad emigrazione di leucociti dalle anse.

Aufrecht anche qui diverge nelle sue vedute dalla maggioranza dei ricercatori; giacchè non accetta una infiammazione nello stretto senso, ritiene che i leucociti che si trovano fra capsula e glomerulo non provengano da diapedesi, ma da rottura dei capillari.

La capsula è spesso un po' ispessita, raramente è circondata da connettivo ialino povero di cellule. Le cellule epiteliali di essa sono costantemente rigonfie, di rado cadute; invece molto più spesso cadono nella cavità della capsula le cellule dell'epitelio che riveste il glomerulo; tanto nelle une come nelle altre specialmente se staccate, si scorgono goccie di grasso nel citoplasma (di rado nel nucleo), il nucleo per lo più è granuloso, mostra un accenno alla cromatolisi: oltre a questi elementi nella cavità della capsula si scorgono leucociti mononucleati, di rado polinucleati, goccie di grasso, masse di detrito, costantemente un essudato per lo più a granuli finissimi, raramente omogeneo.

L'iperemia delle anse va di pari passo con quella dei vasi del parenchima; è notevole nei conigli *A*, *B*, *C* e specialmente nel cane *B*, lieve nel cane *A*.

Queste alterazioni dell' epitelio della capsula e del glomerulo non hanno nulla di specifico, ma sono analoghe a quelle ottenute sperimentalmente con altre sostanze tossiche ed a

quelle riscontrate nel morbo di Bright; esse furono comprese col nome di glomerulite da Nauwerck, Cornil ed altri, implicando con questa parola il concetto di un fatto infiammatorio; naturalmente nel morbo di Bright sono molto più intense. Mai si ottennero sperimentalmente desquamazioni epiteliali tali da comprimere il gomitolo, quali descrive Langhans (63) in reni bianchi. E ciò si può dire non solo per il glomerulo, ma per tutte le alterazioni parenchimali ed interstiziali; qui come in altri campi della Patologia anche se nelle linee generali le due specie di alterazioni sono paragonabili, ben diversi sono i resultati sperimentali dai reperti di necroscopie di nefritici. Per convincersi di ciò basta sfogliare la bibliografia del morbo di Bright e quella delle nefriti sperimentali.

Le anse possono subire varie alterazioni, possono disgregarsi (fatto raro) in un detrito granuloso. Oppure possono obliterarsi quasi completamente per un meccanismo speciale. La parete si ispessisce tanto da dare a tutto il glomerulo un'apparenza quasi omogenea con piccole nicchie scarsamente fibrillari in cui stanno i nuclei endoteliali. In periodi ulteriori, tutto il gomitolo si fa più fibroso, si raggrinza, le nicchie si allargano; i nuclei dell'endotelio si fanno atrofici. Prima di dare un nome a questa lesione credo necessario ricordare in breve le alterazioni a cui vanno soggette le anse glomerulari non solo nelle nefriti sperimentali, ma anche nel morbo di Bright.

Sperimentalmente soltanto col piombo si ottenne un ingrossamento ialino della parete delle anse che conduce alla sclerosi del glomerulo. Aufrecht nei reni da cantaride osservò soltanto un ingrossamento dei nuclei del glomerulo.

Nel morbo di Bright si sa già che il risultato ultimo è la trasformazione in un blocco fibroso omogeneo in cui stanno inclusi i nuclei. (Cornil e Brault (64) ammettono che questa possa avvenire anche indipendentemente da fatti acuti). Ma sul modo di prodursi di questa lesione le osservazioni non sono concordi.

Friedländer (65) in reni rossi da scarlattina vide le anse vasali trasformate in masse solide, scolorite, a fini granuli; egli crede che si tratti di un ingrossamento della parete che conduce alla obliterazione delle anse. Marchand (66) vide nel lume

un reticolato con leucociti; a questo stadio susseguiva un'imbibizione ialina ed un ingrossamento della parete, la quale finiva col fondersi col contenuto.

Langhans (l. c.), Nauwerck (l. c.) ed altri, ammettono che questo reticolato provenga da proliferazione dei nuclei endoteliali dei capillari, mentre Ribbert (67), Recklinghausen (l. c.) ritengono che sia una vera degenerazione ialina di trombi bianchi.

Del resto Nauwerck stesso in un lavoro posteriore, descrive ingrossamenti ialini simili ad amiloidi della parete che restringono il lume dell'ansa. Held (68) a conferma della teoria che si tratti di una vera degenerazione ialina, accenna alla forte colorabilità delle anse con colori acidi. Aufrecht (69) in queste masse splendenti vide una fine striatura.

In quanto alla natura di questa metamorfosi neppure Recklinghausen si pronunzia decisamente; egli crede possibile che una sostanza analoga alla ialina imbeva i fasci connettivali e li rigonfi, ma non è in grado di affermare con certezza se questa metamorfosi abbia altra analogia al di fuori della morfologica colla degenerazione ialina degli epitelii. Ernst (70) afferma che sono affatto differenti. Le alterazioni che descrissi in qualche glomerulo nel cane *B*, hanno forse un'analogia col quadro dato da Friedländer (anse obliterate, pallide e granulose); le lesioni glomerulari del cane *C*, sarebbero stadî più avanzati e si avvicinerebbero più ad una *fibröse Umwandlung*.

In ogni caso le alterazioni da me riscontrate nelle anse glomerulari sono di grado lieve; non vidi mai un glomerulo che mi richiamasse alla mente la vera sclerosi dei reni raggrinzati di Brightici; probabilmente le lesioni da me riscontrate non hanno il loro riscontro nell'uomo.

Considerazioni generali.

Dalle mie esperienze risulta accertato che il ClNa in forti dosi produce una lesione dei reni, che non chiamerò nefrite sebbene non manchino fatti infiammatori di lieve grado. Io non entrerò ora nella nota controversia sul meccanismo di produzione delle nefriti, non essendo questo lo scopo delle mie ricerche.

Ricorderò solo che in generale vidi lesioni degli epitelii e del connettivo presentarsi contemporaneamente ed indipendentemente le une dalle altre.

Il ClNa, trovandosi disciolto con una certa concentrazione nei succhi animali, ha mostrato esercitare sui diversi elementi renali influenze patologiche simili a quelle già descritte da altri autori per varie sostanze tossiche. Si hanno anche nel caso presente due categorie di alterazioni le quali hanno caratteri diametralmente opposti e risiedono respettivamente nelle due diverse specie di elementi anatomici che si ritrovano (come in ogni altro organo ghiandolare) nel rene, elementi differenti tra loro per struttura e per funzionalità. Negli epitelii di rivestimento si riscontra una serie di alterazioni con caratteri eminentemente regressivi che esprimono tutti stati di sofferenza, di decadimento e di morte (metamorfosi albuminoidi, necrosi ialina e granulare). Al contrario in tutti gli elementi connettivali del tessuto interstiziale di sostegno si riscontrano fatti progressivi caratterizzati dal moltiplicarsi degli elementi fissi, dalle trasformazioni, pur di carattere essenzialmente progressivo, che subiscono i nuclei nell' allungarsi e nell' acquistare un maggior contenuto cromatico. Anche i fasci fibrillari aumentano in ispessore e lunghezza.

Essendo uguale lo stimolo che ha agito in ambedue le specie di cellule non si può arguire la differenza dei risultati che dalle diverse condizioni di vita di questi elementi stessi.

È certo che qualunque cellula, sia essa indipendente come negli organismi unicellulari o sia indissolubilmente collegata con altre nella costituzione di un tessuto, debba continuamente lottare contro le influenze deleterie dell' ambiente, debba spendere come forza viva di resistenza una parte dell' energia potenziale che essa possiede. Per le cellule isolate infinite sono le influenze deleterie dell' ambiente, per le cellule appartenenti ai tessuti queste si riducono principalmente alla presenza di materiali tossici che circolano negli interstizii: siano esse di origine fisiologica (prodotti di ricambio) o sostanze tossiche eventualmente introdotte e diffusesi. Le cellule si devono difendere contro queste sostanze capaci di ledere la struttura vitale del proto-

plasma, principalmente coll'impedire che tali sostanze entrino in loro. Ora sia che una cellula possa spendere meno della sua energia potenziale in forza di resistenza, sia che le condizioni deleterie dell'ambiente aumentino di intensità, vale a dire che aumentino le concentrazioni delle sostanze tossiche, in ambedue i casi la cellula deve soccombere.

Nel caso presente del rene abbiamo contemporaneamente queste due ragioni: le cellule renali debbono eliminare la quantità esagerata di ClNa trovantesi nell'organismo ed eliminare forse anche prodotti di ricambio abnormi formatisi in causa dell'abbondanza di questo sale, debbono lavorare quindi esageratamente, e ciò va a scapito della loro forza di resistenza (esaurimento funzionale.)[1] D'altra parte la concentrazione esagerata del sale nei liquidi circondanti gli epitelii renali, assai forte probabilmente entro i canalicoli stessi, deve avere una influenza assai grave su di essi.

Al contrario gli elementi connettivali sono per la loro natura molto più resistenti; essi non devono inoltre dispiegare alcuna funzione, non subiscono alcuno esaurimento per la presenza di un maggior quantitativo di ClNa; questo maggior quantitativo può anzi rappresentare per rispetto a loro uno stimolo maggiore del normale, ma che non esce dai limiti fisiologici. Questo stimolo agisce su tali elementi provocando fatti progressivi di aumento nelle proprietà nutritive e riproduttive (Virchow, *Cellularpathol.*).

Mi resta ora di discutere un altro punto della questione complessa sull'influenza degenerativa del ClNa nel rene. Io ammisi in principio che era proprio la maggior concentrazione del sale che costituiva l'agente immediato delle metamorfosi da me osservate. È necessario vedere se il ClNa è capace in realtà di produrre direttamente alterazioni sulla cellula renale o se invece queste non vi vengano prodotte per un meccanismo indiretto.

Le ricerche fatte fino ad oggi non hanno mai dimostrato

[1] Non deve sembrare assurda questa ipotesi, quando vediamo che una sostanza alla quale la cellula renale è tanto abituata qual'è l'urea conduce questa cellula alla morte per esaurimento funzionale.

un'alterazione anatomica di una cellula vivente al di fuori del globulo rosso, che senza dubbio è l' elemento meno resistente agli agenti chimici, per effetto del ClNa o di analoghi sali minerali; fa eccezione il bicarbonato sodico che fu dimostrato produrre rigonfiamento torbido, (Lomikowsky (71) crede che questo sia dovuto ad una sottrazione di ossigeno).

Alcuni autori invocano l'emoglobinuria come causa immediata delle alterazioni renali per l'azione dei clorati e dell'iodio. Ma io credo di potere escludere ciò, perchè nelle orine dei miei animali non trovai mai emoglobina nè metemoglobina (all'esame spettroscopico); e del resto la nefrite da emoglobinuria offre un quadro così caratteristico (sferule ematiche negli epitelii, cilindri di emazie nei tubuli) da non potersi confondere colle lesioni che io ottenni.

Potrebbe darsi che il ClNa producesse un disturbo del ricambio tale da alterare il rene; e contro questa ipotesi, non ho nessuno argomento; farò soltanto osservare che potrebbe esser messa in campo per molte altre nefriti.

Ho già accennato nella rivista bibliografica alle scarse spiegazioni che danno gli autori del modo di agire dei veleni sul rene; certo che per il ClNa non posso, per es., invocare l'ipotesi di Aufrecht per la cantaride, allorchè quest'autore ammette un'affinità ignota della cantaride per gli elementi del rene. Certamente tutti sottintendono che i veleni agiscono direttamente sulle cellule renali e non in via mediata per un disturbo del ricambio.

Adunque fondandomi sulle idee prevalenti nelle altre nefriti, e fondandomi anche sulle lesioni che ottenni nei reni di salamandre, nelle quali le alterazioni del ricambio sono difficilmente tali da dare lesioni anatomiche, sono propenso ad ammettere un'azione deleteria diretta del ClNa sulle cellule renali. A questo proposito voglio far notare che nelle salamandre, non essendo le cellule di questi animali abituate al ClNa, anche per le dosi minime che io somministrai, si sarebbero senza dubbio avute alterazioni più gravi se la soluzione salata fosse passata tutta per i reni; il fatto del divenir esse edematose mi fa credere che il sale non sia stato eliminato in tota-

lità, ma che fissatosi negli elementi cellulari abbia richiamato acqua ai tessuti (Pugliese) (72). Di più vi è un altro fatto. Gli animali a sangue freddo sono meno sensibili ai veleni: Aducco (73) dimostrò per la cocaina ed il fenolo, Richet (74) per il cloruro di potassio e di cadmio che essi agiscono più rapidamente quanto più elevata è la temperatura interna.

Ritornando agli animali superiori dirò che non potei esaminare gli organi dei miei animali, ma è probabile che o saranno stati integri o molto meno alterati del rene (se si eccettua il tubo digerente che era in contatto diretto col veleno); giacchè e già noto da lungo che sul rene ogni sostanza introdotta nell' organismo agisce in concentrazione maggiore e perciò più intensamente.

I lavori della scuola di Hofmeister sull' azione delle soluzioni saline a diverse concentrazioni sopra le soluzioni di sostanze proteiche io credo che debbano illuminarci su tal punto.

Le precipitazioni delle sostanze proteiche che si producono non si devono, come è noto, attribuire a reazioni chimiche, poichè in tali fatti non si verifica la legge chimica fondamentale dei rapporti costanti, ma piuttosto a disturbi nell' equilibrio fisico-chimico stabilitosi fra le molecole delle sostanze proteiche e del solvente. Tale equilibrio non viene disturbato dalla presenza di un sale fino ad un certo grado di concentrazione (determinabile e vario per i differenti sali e per le differenti sostanze proteiche); [1] oltrepassato questo punto la precipitazione avviene.

Io non posso certamente concludere da ciò che l' alterazione prodotta dal ClNa negli epitelii renali consista nella precipitazione degli albuminoidi intracellulari per opera di un concentramento del contenuto salino, soprattutto perchè in vi-

---

[1] Come già dissi, il Lewith stabilì che per precipitare la globulina da 1 o 8 di soluzione al 10 % di albumina occorrono 18.2 di una soluzione al 25 % di ClNa. Rosemberg, Duclaux (75), fanno notare che l' albumina privata di sali non coagula più neppure a temperatura molto elevata se non vi si aggiunge del ClNa (anche in quantità minime): e la temperatura di coagulazione accusa con gran sensibilità variazioni infinitesimali sulla natura e proporzione dei sali sciolti. Molti altri lavori vi sono sull' argomento che qui sarebbe troppo lungo citare.

tro molto alto deve essere il punto di concentrazione affichè la precipitazione avvenga; (debbo far notare però che nell'organismo potrebbe forse essere una condizione favorevole l' elevata temperatura, che come si sa è il più potente coefficiente alla coagulazione degli albuminoidi).

Ma non mi sembra impossibile ammettere che se un sale ad una data concentrazione disturba l'equilibrio fisico-chimico nella soluzione di una sostanza proteica, possa ad una concentrazione inferiore disturbare, in una analoga sostanza proteica, quell' equilibrio più delicato di condizione fisica e di struttura molecolare a cui sono collegate con un rapporto di dipendenza, indissolubilmente e necessariamente, le attività vitali del protoplasma. E come esiste per un dato sale un punto di concentrazione al disotto del quale la precipitazione già ricordata non avviene, così potrebbe esistere un punto di concentrazione al disotto del quale l' equilibrio del protoplasma vivente non sarebbe disturbato, mentre lo sarebbe appena oltrepassato quel punto. Così un sale, innocuo a piccola concentrazione, diverrebbe causa di morte a concentrazione maggiore.

Il punto di concentrazione di un dato sale necessario perchè avvenga la precipitazione di una sostanza proteica è costante e fisso per quella data sostanza, poichè presumibilmente vi è una costanza nel grado di stabilità nell' equilibrio fisico-chimico, in tutte le soluzioni di una stessa sostanza proteica: il punto di concentrazione invece in cui un dato sale diventa dannoso per un dato gruppo di cellule potrà invece esser differente per ognuna di quelle cellule essendochè è presumibilmente incostante il grado di stabilità negli equilibri dei protoplasmi viventi, poichè infiniti ed inapprezzabili sono i mutamenti delle energie potenziali ed attuali che avvengono nel protoplasma durante le sue varie condizioni vitali.

Questa, secondo me sarebbe la ragione per cui il sale ad una certa egual concentrazione ha agito differentemente sopra le varie cellule renali.

*
* *

Non avrò certo l' ardire di riferire all' uomo i risultati dei miei esperimenti, tanto più che i reni dell' uomo sono abituati

per eredità, come osserva Bunge, all' abuso di sale da cucina, mentre i comuni animali da esperimento lo sono molto meno.

Però ricerche ulteriori potranno forse dimostrare se, p. es., in un individuo che sofferse di nefrite acuta i sali assieme all' urea ed alle sostanze aromatiche prodottesi nelle digestioni e fermentazioni intestinali possono essere lo stimolo che fanno progredire un' alterazione che tenderebbe a guarire.

BIBLIOGRAFIA

1. Bunge, Chimica fisiologica e patologica. Milano, 1890.
2. Bartels, Les maladies des reins. (Note di Lépine, pag. 593.)
3. Stokvis, Die Ursache der giftigen Wirkung der chlorsauren Salze. (Arch. f. experim. Path. und Pharmak., Bd. XXI.)
4. Limbourg, Zur Kenntnis der Wirkung neutraler Alkalisalze und des Harnstoffs. (Arch. f. experim. Path. und Pharmak., Bd. XXIV.)
5. Kunde, Zeitschrift für wissenschaftliche Zoologie, Bd. VIII.
6. Heineke. Eine Studie über den Einfluss des Kochsalzes auf die Blutcirculation beim Frosch. (Inaug. Dissertation, Greifswald, 1874.)
7. Heinz, Die Wirkung concentrirter Salzlösungen. (Virch. Archiv., Bd. CXXII.)
8. Lewith, Zur Lehre von der Wirkung der Salze. (Arch. f. experim. Path. und Pharmak., Bd. XXIV.)
9. Hofmeister, Zur Lehre von der Wirkung der Salze. (Arch. f. experim. Path. und Pharmak., Bd. XXVII.)
10. Limbeck, Ueber die diuretische Wirkung der Salze. (Arch. f. experim. Path. und Pharmak., Bd. XXV.)
11. Munck und Leyden. Virch. Archiv., Bd. XXII.
12. Litten, Berliner klin. Wochenschrift, 1881.
13. Ipsen, Ein Fall von Salpetersaüre Vergiftung. (Vierteljahrschrift für gerichtliche Medicin, Bd. VI.)
14. Ziegler e Obolonsky, Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung des Phosphors und Arseniks auf die Leber und die Nieren. (Ziegl. Beiträge, Bd. II.)
15. Langhans, Pathologisch-anatomische Befunde bei mit Bismuthum subnitricum vergifteten Thieren. (Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie, Bd. XXII.)
16. Coen, Sulle alterazioni microscopiche dei tessuti e degli organi nell' avvelenamento acuto da piombo. (Bullettino delle Scienze mediche di Bologna, 1890, serie VII, vol. I.)

17. Olivier, Lead poisoning in its acute and chronic forms. Edinburgh and London, 1891.
18. Ebstein, Ein Fall von chronischer Bleivergiftung. (Virch. Archiv., Bd. CXXXIV.)
18a. Charcot et Gombault, Note rélative a l'étude anatomique de la néphrite saturnine et experimentale. (Archives de la Physiol. normale et pathol., 1891.)
19. Birsch-Hirschfeld, Handb. der patholog. Anatomie, 1886.
20. Gayler, Zur Histologie der Schrumpfniere nach chronischer Bleivergiftung. (Inaug. Dissertation, 1887.)
21. Coen e D'Ajutolo, Sulle alterazioni istologiche nell'avvelenamento cronico da piombo. (Ziegl. Beitr., Bd. III.)
22. Hoffa, Ueber Néphritis saturnine. (Inaug. Dissert., 1883.)
23. Kabierske, Arch. f. experim. Path. und Pharmak., Bd. VI. – Inaug. Dissert., Breslau, 1880.
24. Weigert, Ueber Croup und Diphteritis. (Virch. Arch., Bd. LXXII.)
25. Kahlden, Die Aetiologie und Genese der acuten Nephritis. (Ziegl. Beitr., Bd. XI.)
26. Kobert, Arch. f. experim. Path. und Pharmak., Bd. XVI.
27. Weichselbaum, Der gegenwärtige Stand unserer Kenntnisse über die anatom. Veränderungen bei Guecksilbervergiftungen. (Centralblatt. f. d. allgem. Path. u. path. Anat., Bd. II.)
28. Kaufmann, Die Sublimate intoxication. Breslau, 1880.
29. Klemperer, Ueber die Veränderung der Niere bei Sublimatvergiftung. (Virch. Arch., Bd. CXVIII.)
30. Schlesinger, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. XIII.
31. Kobert e Küssner, Die experimentelle Wirkung der Oxalsaüre. (Virch. Archiv., Bd. LXXVIII.)
32. Mürset, Untersuchungen über Intoxications-néphritis (Aloin, Oxalsaüre). (Arch. f. exper. Path. u. Pharm., Bd. XXX.)
33. Mya e Vandoni, Contributo all'albuminuria e nefrite sperimentali. (Giornale della R. Accademia di Medicina di Torino, 1883.)
34. Afanassiew, Zur Pathologie des acuten und chronischen Alkoholismus. (Ziegl. Beitr., Bd. VIII.)
35. Kahlden, Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung des Alkohols auf Leber und Nieren. (Ziegl. Beitr., Bd. IX.)
36. Glaser, Ueber den Einfluss alkoholischer Getränke auf das Harnsediment. (Deutsche medic. Wochenschr., 1891.)
37. Albertoni e Pisenti, Ueber die Wirkung des Aceton und der Acetessugsaüre auf die Nieren. (Arch. f. experim. Path. u. Pharmak., Bd. XXIII.)
38. Lustig, Sugli effetti dell'estirpazione del plesso celiaco. Torino, 1889.
39. Hesselbach, Untersuchungen über das Salol und seine Einwirkung auf die Nieren. (Fortschr. der Medicin, Bd. VIII.)

40. NAUWERCK, Beiträge zur Kenntnis des morbus Brightii. (Ziegl. Beiträge, Bd. I.)
41. STERN, Ueber Nierenveränderungen bei Sulfonalvergiftung. (Deutsche medicin. Wochenschrift, Jahrgang XX, n. 10.)
42. CORNIL, Récherches histologiques sur l'action toxique de la Cantharidine. (Journal de l'Anat. et de la Physiol., 1880.)
43. ELIASCHOFF, Ueber die Wirkung des C..ntharidins auf die Nieren. (Virch. Archiv., Bd. XCIV.)
44. BROWICZ, Ein Beitrag zur Histologie der acuten Nephritis. (Centralbl. f. die medicin. Wissenschaften, 1879.)
45. AUFRECHT, Verhandlungen des Congresses für innere Medicin, 1882.
—— Die Schrumpfniere nach Cantharidin. (Centralbl. f. die medicin. Wissensch., 1882.)
46. WERNER, Einwirkung der Galle und gallensaüren Salze auf die Nieren. (Arch. f. exper. Path. u. Pharm., Bd. XXIV.)
47. MARCHAND, Intoxication durch chlorsaure Salze. (Virch. Arch., Bd. LXXVII.)
48. LEBEDEFF, Zur Kenntniss der feineren Veränderungen der Nieren bei Hämoglobinausscheidung. (Virch. Arch., Bd. XCI.)
49. BRIDGES-ADAMS, Hämoglobin-ausscheidung in der Niere. Leipzig, 1880.
50. SCHACHOWA, Inaug. Dissertation. Bern, 1876.
51. STEIGER, Beiträge zur Histologie der Niere. (Virch. Archiv., Bd. CIV.)
52. BRAULT, Contribution a l'étude des néphrites. Paris, 1881.
53. LUBARSCH, Ueber die Natur und Entstehung der Nierencylinder. (Centralbl. f. d. allgem. Path. u. path. Anatomie, Bd. IV, n. 6.)
54. ERNST, Ueber das Vorkommen von Fibrin in Nierencylindern. (Ziegl. Beitr., Bd. XII.)
55. RECKLINGHAUSEN, Handbuch der allgemeinen Pathologie des Kreislaufs und der Ernährung. (Deutsche Chirurgie, 1883, Lieferung 2 e 3.)
56. NESTI, Ricerche sperimentali sulle cause e sulla natura della degenerazione cerea dei muscoli striati. (Sperimentale, anno XLVIII, Sez. Biologica.)
57. BARBACCI, Contributo anatomico e sperimentale allo studio delle lesioni istologiche determinate dall'avvelenamento per sublimato. (Sperimentale, vol. XLV, Mem. originali.)
58. AUFRECHT, Ueber die Herkunft den Zellen bei der diffusen interstitiellen Nierenentzündung. (Centralbl. f. d. medic. Wissensch. 1878, n. 19 e 35.)
59. ZIEGLER e MARCHAND. Berichte über die Verhandlungen der pathol.-anatom. Section auf dem X internationalen medicin Congress zu Berlin 1890.
60. KLEBS, Die allgemeine Pathologie. Jena, 1889.
61. HANSEMANN, Zur pathologischen Anatomie der Malpighi'schen Körperchen. (Virch. Arch., Bd. CX.)

62. LANGHANS, Virchow's Arch., Bd. XCIX.
63. —— Ueber die Veränderungen der Glomeruli bei der Nephritis nebst einigen Bemerkungen über Entstehung der Fibrin-cylinder. (Virch. Arch., Bd. LXXVI.)
64. CORNIL e BRAULT, De l'inflammation des glomérules dans les néphrites albumineuses. (Journ. de l'Anat. et de la Phys., 1883.)
65. FRIEDLÄNDER, Fortschritte der Medicin, 1883.
66. MARCHAND, Berliner klinische Wochenschr., 1890.
67. RIBBERT, Nephritis und Albuminurie, 1881.
68. HELD, Zur Kenntniss der glatten weissen Schrumpfniere. (Ziegl. Beitr., Bd. VI)
69. AUFRECHT, Ueber Nephritis insbesondere die chronisch-hämorragische Form derselben. (Arch. f. klin. Med., Bd. XXXII.)
70. ERNST, Ueber Hyalin, insbesondere seine Beziehungen zum Colloid. (Virch. Arch., Bd. CXXX.)
71. LOMIKOWSKY, Berliner klinische Wochenschrift, 1873.
72. PUGLIESE, Sull' azione del ClNa sul decorso dell' inanizione. (Processi verbali delle adunanze dell'Accademia dei Fisiocritici in Siena, 1894.)
73. ADUCCO, Atti dell'Accademia dei Fisiocritici, 1894.
74. RICHET, Bulletins de la Société de Biologie, 1893.
75. DUCLAUX, Sur la coagulation de l'albumine. (Annales de l'Institut Pasteur, 1893.)

SPIEGAZIONE DELLA TAVOLA

I disegni furon fatti da preparati coloriti secondo il 2° metodo di Flemming ed osservati con un microscopio Reichert. — Ob. 7a. ed $^1/_{12}$ imm. omog. — Oc. III.

Figura 1. — Cane B.

a) Canalicolo contorto in cui l'epitelio è staccato in totalità dalla parete: i confini fra cellula e cellula sono scomparsi.

b) Tubulo retto in cui le cellule si sono disgregate ed in parte trasformate in una massa più scura: molti nuclei sono caduti.

c) Sangue stravasato negli interstizî.

Figura 2. — Canalicolo retto con scarsi granuli di grasso nell'epitelio: nel lume si vede un cilindro composto di zolle scure.

Figura 3. — Corteccia del Cane B.

a) Canalicolo contorto con rarefazione delle cellule epiteliali.

b) Canalicoli contorti in avanzata degenerazione ialina.

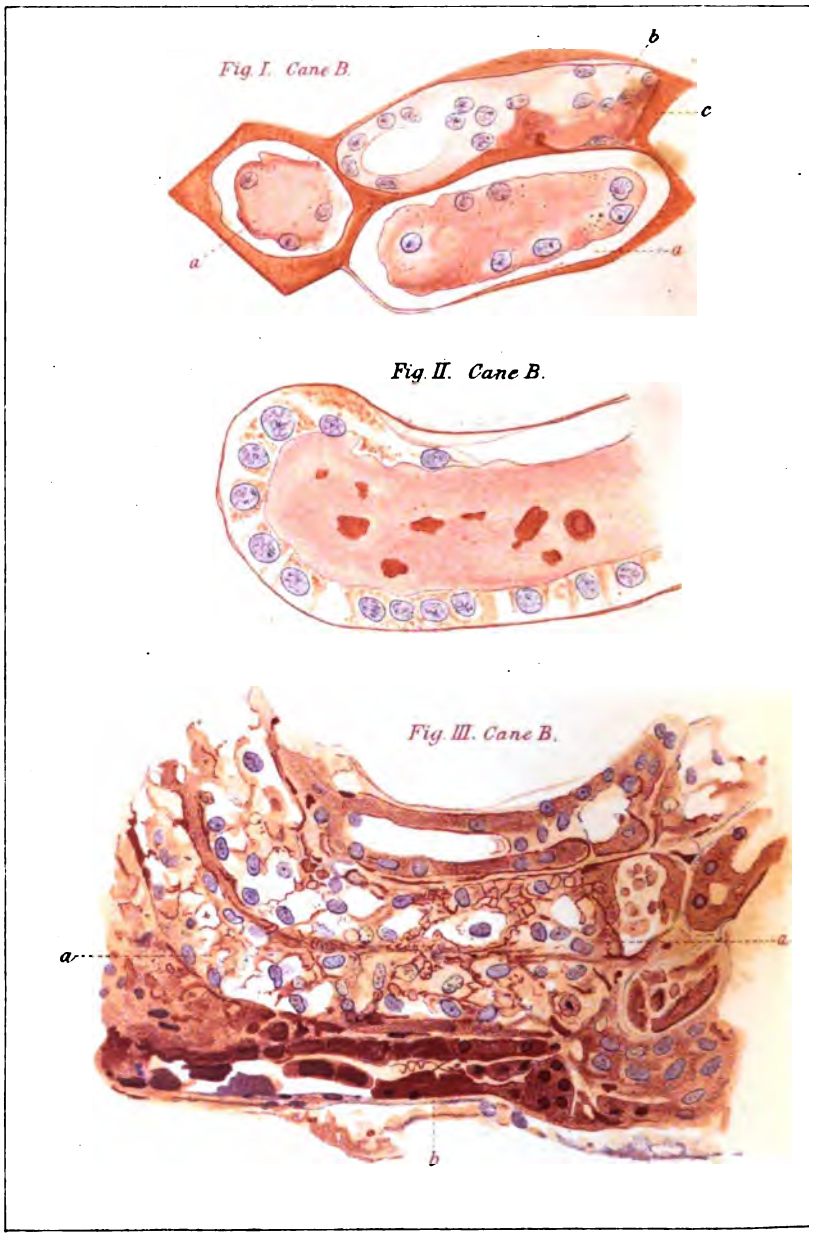
Figura 4. — Glomerulo con capsula ispessita, anse obliterate ed infiltrazione di leucociti che dall'ilo s'estende in alto.

Figura 5. — Cane C.

Glomerulo raggrinzato con anse sclerosate.

Figura 6. — Cellule epiteliali di Salamandra in necrosi granulare con nuclei in cromatolisi.

DOMENICO CESARE BARTOLINI, *Responsabile.*

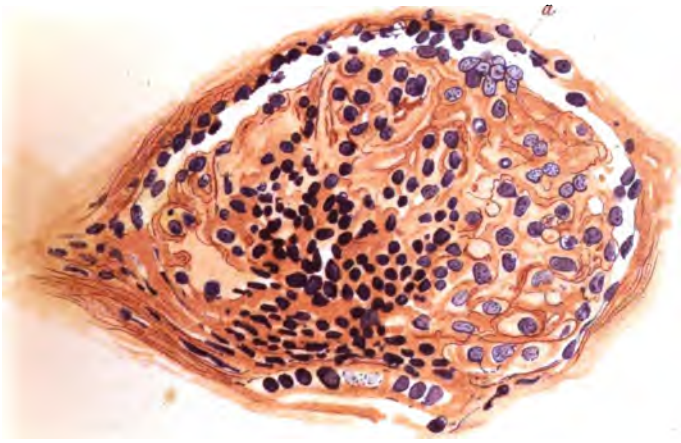


G. Levi. Delle alterazioni ecc ecc.

Fig. V. Cane C.

Fig VI. Salamandra.

Fig. IV. Cane B.



Lith. Anst. v. K. Wesser Jena.

SULLE FINI ALTERAZIONI ISTOLOGICHE

DELLA MILZA, DELLE GLANDULE LINFATICHE E DEL FEGATO

NELL' INFEZIONE DIFTERICA

DEL

DOTT. OTTONE BARBACCI

Professore Incaricato d' Anatomia patologica nella R. Università di Siena.

PARTE PRIMA

Le lesioni spleniche.

Introduzione

L' istologia patologica dell' infezione difterica è stata argomento di numerosi e svariati lavori: il maggior numero di essi però si aggira intorno alle lesioni locali, che il processo difterico determina nelle tonsille, faringe, laringe e trachea e riguarda in special modo la maniera di originarsi delle pseudomembrane, così caratteristiche di questa infezione. Meno numerosi invece sono i lavori che hanno per oggetto lo studio delle alterazioni che nel corso dell' infezione difterica si producono in organi più o meno lontani dal focolaio morboso. Scopo del presente lavoro si è appunto lo studio di queste lesioni a distanza e più specialmente delle lesioni della milza, del fegato e delle glandule linfatiche: io per conseguenza, nel riassumere la ricca letteratura dell' argomento, farò — per amore di brevità — completa astrazione da tutto ciò che con questo punto speciale della storia anatomo-patologica dell' infezione difterica non ha una più o meno intima connessione, e mi limiterò a pas-

sare in rapida rivista quei lavori che delle alterazioni sopra citate fanno speciale argomento di studio.

Il primo a portare la sua attenzione sulle lesioni di organi situati al di fuori della zona di esplicazione del processo locale nella difterite è stato il Bizzozero (1). Egli ha studiato le alterazioni istologiche della milza e dell'apparato linfatico intestinale, follicoli chiusi, placche del Peyer e glandule mesenteriali, rilevando in queste parti alterazioni importanti, sulle quali mi riserbo di tornare con più copia di particolari a proposito dello studio delle lesioni de' singoli organi.

Dopo Bizzozero, l'Oertel (2) nella ben nota sua monografia sulla patogenesi della difterite epidemica sottopose ad uno studio accurato e minuto i diversi organi e tessuti per rilevarne le possibili alterazioni: è questa senza dubbio la memoria più completa che noi possediamo sull' argomento, ed io dovrò ripetute volte ritornare sui fatti istologici riscontrati da questo Autore per metterli in raffronto con quelli che io stesso nei varii visceri ho avuto occasione di rilevare. Credo però opportuno alla migliore intelligenza delle alterazioni descritte dall' Oertel a proposito dei singoli organi, riportare fin da ora il giudizio complessivo che l' Autore formula a proposito di queste alterazioni nel loro insieme considerate. « Sotto l' azione, egli dice, di componenti abnormi de' succhi de' tessuti che bagnano le cellule o meglio in seguito all' assorbimento di un veleno infezioso si stabiliscono delle alterazioni nella costituzione di tutta quanta la sostanza cellulare, le quali dapprima si esplicano sotto le manifestazioni di una partizione nucleare: però in seguito a questo processo le manifestazioni vitali della cellula stessa si esauriscono e alla iniziata partizione cellulare segue soltanto un ulteriore disfacimento e la morte della cellula. Il disfacimento e la dissoluzione cellulare avviene tanto più rapidamente quanta più sostanza attiva passa nel succo de' tessuti, nella linfa e nel sangue, che è come dire quanto più intenso ne è l' avvelenamento: in tal caso il processo, decorrendo tumultuosamente, si svolge sotto la forma della frammentazione diretta. Se la quantità della sostanza nociva è minore, se ha avuto luogo una più grande dissoluzione di essa, anche la sua

azione sulle cellule è più debole e il processo decorre sotto le parvenze della frammentazione indiretta o con la formazione di nuclei polimorfi: ciò però ugualmente, sebbene molto più lentamente, conduce alla morte della cellula; noi dobbiamo parimente riguardare nel loro complesso quali manifestazioni che stanno in rapporto con la malattia o l'avvelenamento della cellula le alterazioni nella costituzione chimica del nucleo, dissoluzione della cromatina e del succo nucleare in masse omogenee senza struttura, deposito di esso sulle pareti di vescicole nucleari frammentate, alterazione della colorabilità del succo nucleare. »

Per la loro grande importanza clinica sono state fatte argomento di numerosi lavori le lesioni renali e cardiache dei difterici, come anche — in rapporto alla ricerca della ragione anatomica delle così dette paralisi postdifteriche — da molti Autori e con vario resultato sono stati studiati e il sistema nervoso centrale e specialmente il periferico. Troppo lungi però mi porterebbe un esame anche superficiale di tutti questi lavori, i quali del resto — non essendomi io occupato delle lesioni di questi organi — escono dai limiti che mi sono imposto in questo lavoro.

Rimanendo sempre nel puro campo delle lesioni anatomo-patologiche della milza, delle glandule linfatiche e del fegato, dopo i lavori di Bizzozero e di Oertel poco troviamo nella letteratura scientifica che possa richiamare la nostra attenzione, se si fa astrazione dalle lesioni del fegato, che sono state oggetto di accurate e numerose osservazioni, specie per parte di Autori francesi.

L'Hanot (3) sotto il nome di *foie infectieux* ha riunite le svariate alterazioni che nella glandula epatica si sogliono riscontrare nelle malattie acute da infezione ed anche le lesioni epatiche della difterite rientrano in questo quadro anatomo-patologico: hanno collaborato coll'Hanot a determinare le lesioni caratteristiche del *foie infectieux* e a studiarle nelle varie infezioni molti suoi scolari, come meglio avremo luogo di vedere in seguito.

Le lesioni delle glandule linfatiche nella difterite sono poi

state argomento di studio speciale in questi ultimi tempi per parte di Bulloch e Schmorl (4), i quali si sono in singolar modo occupati della ricerca nelle glandule alterate della fibrina e della sostanza ialina.

Ma lo studio delle alterazioni che il virus difterico può indurre ne' varii organi e parenchimi non si è limitato al semplice esame istologico del materiale che può fornire l'anatomia patologica. Una volta determinato l'agente parassitario, causa essenziale dell'infezione, una volta studiato a fondo, in grazia sopratutto de' lavori di Roux e Yersin, il meccanismo con cui esplica questo agente la sua azione nociva nell'organismo animale, era naturale che si studiassero anche sperimentalmente le lesioni degli organi che l'infezione era capace di indurre: ed è così che al puro studio anatomo-patologico si è associato quello della patologia sperimentale: in questa via sono indirizzati i lavori di Babes (5), Welch e Flexner (6), Dubief e Bruhl (7), Welch (8), Abbot e Ghriskey (9). Dei resultati cui son giunti questi Autori colle loro ricerche dirò più ampliamente allorquando avrò esposto i fatti di pura indole anatomo-patologica da me osservati e questi avrò messi in raffronto con quanto dagli Autori precedentemente ricordati è stato osservato.

Materiale e mezzi di studio

Durante il tempo che io fui aiuto nell'Istituto anatomo-patologico di Firenze ebbi occasione di sezionare un numero assai rilevante di cadaveri di difterici: a semplice scopo di istruzione individuale mi posi a studiare le alterazioni di alcuni organi principali, in specie della milza e del fegato, per rendermi esatto conto *de visu* di quanto gli Autori avevano scritto a proposito di queste lesioni. In questo fare però ebbi ben presto occasione di constatare come in non poche particolarità i resultati del mio esame differissero da quelli degli Autori precitati. Ritenni allora fosse prezzo dell'opera riprendere uno studio metodico delle alterazioni di alcuni organi principali,

facendo tesoro di tutti i più recenti perfezionamenti della tecnica microscopica e sopra tutto ritenni nécessario, per potere ritrovare tutti gli anelli della catena morbosa, portare lo studio su di un materiale molto abbondante, quale appunto quello che potevo ripromettermi di raccogliere in un breve volger di tempo nell' Istituto predetto.[1]

I casi da me studiati sommano alla cifra non indifferente di 60: gli organi nei quali ho portato la mia attenzione sono stati — come già ho avuto luogo di accennare altrove — la milza, il fegato e le glandule linfatiche: di queste mi sono nel maggior numero de' casi limitato a studiare quelle dell' angolo della mascella; in un certo numero di casi però, seguendo l'esempio degli Autori precitati, ho portato la mia attenzione anche su altri gruppi glandulari, in special modo sulle glandule del mesenterio e su quelle peribronchiali: in alcuni pochi casi finalmente ho studiato ancora le placche del Peyer e i follicoli chiusi intestinali. Nel raccogliere il materiale anatomico mi sono dato cura di sceglier soltanto que' casi che si presentavano nelle migliori condizioni di conservazione: mai mi sono valso del materiale proveniente da cadaveri in cui il processo di putrefazione fosse nulla nulla avanzato. A profitto ho messo specialmente il materiale proveniente da autopsie eseguite nella rigida stagione invernale e nelle quali, al momento della necroscopia, non esisteva quasi nessuna traccia del processo di decomposizione cadaverica.

Come mezzi di fissazione mi sono servito di liquidi differenti: più di frequente i pezzi erano fissati parte nell' alcool assoluto e parte nella miscela di Foà (sublimato e liquido di Müller): molto spesso però ho ricorso ad altri liquidi fissatori,

---

[1] Tutto il materiale anatomico, intorno a cui si svolge il presente studio, è stato da me raccolto nell' Istituto anatomo-patologico di Firenze. Al mio maestro Prof. G. Banti, direttore di detto Istituto, che non solo mi permise — una volta da me lasciato l' Istituto stesso per altro ufficio — di sfruttare il materiale già da me raccolto, ma in mia assenza permise altresì che, per mio conto, nuovo materiale si andasse raccogliendo nelle sale anatomiche e nel corso delle mie ricerche mi fu sempre largo di consigli e di aiuto, sento altissimo il dovere di esprimere qui pubblicamente i miei più vivi ringraziamenti e i sensi della mia profonda gratitudine.

come la soluzione satura di sublimato nella soluzione di cloruro sodico, il liquido di Müller e il liquido di Flemming.

Svariati pure sono stati i processi colorativi: per lo studio delle pure lesioni istologiche mi sono prevalentemente servito della doppia colorazione coll' emateina e l' acido picrico e della colorazione alla safranina secondo il metodo di Martinotti, senza però tralasciare di ricorrere ad altri metodi quando per qualsiasi ragione credevo ne fosse il caso. Per la ricerca della fibrina ho costantemente adoperato il metodo di Weigert: per quella della sostanza ialina il metodo di v. Gieson. Finalmente per colorare le cellule eosinofile ho ricorso alla miscela colorante di Ehrlich, allungata convenientemente in acqua, secondo quanto ha praticato nelle sue ricerche il Kanter (23).

Le lesioni spleniche nell' infezione difterica

Anteriormente al lavoro già citato del prof. Bizzozero, si trovano solo nella letteratura pochi cenni relativi alle lesioni della milza nell' infezione difterica, ed essi riguardano più che altro l'aspetto macroscopico in cui si presenta l'organo. Così ad esempio l'Oertel (10), in una memoria di molto antecedente a quella summentovata, a proposito delle lesioni spleniche, dice: molto spesso trovai la milza fortemente ingrossata, rigonfia, friabile, la polpa di colorito bleu-rossastro, diffluente: in altri casi la trovai molto consistente e co' corpuscoli malpighiani notevolmente ingranditi. Lo stesso Autore poi nel suo capitolo sulla Difterite inserito nel manuale di Ziemmsen (11) allo stesso proposito così si esprime: Anche la milza non sempre è compresa nell' ambito delle alterazioni anatomo-patologiche più spiccate: in alcuni casi la incontrai ingrandita, con la capsula tesa e ricoperta di estravasati sanguigni: il parenchima era di un rosso ciliegia scuro, molle e facilmente lacerabile: i corpuscoli di Malpighi indistinti oppure, in altri casi, ingranditi: Buhl ha ripetutamente osservato nella milza proliferazioni nucleari. Però anche in casi in cui la difterite è decorsa con sin-

tomi di intossicazione generale di alto grado, trovai la milza appena appena ingrossata e col parenchima di colorito e tessitura normale.

E. Wagner (12), che ebbe occasione di sezionare molti difterici dice: la milza è normale, di rado presentasi in stato di tumefazione acuta.

Buhl (13) dice di aver trovato anche nella milza quelle proliferazioni nucleari, che egli ha visto in parecchi organi di difterici. Giustamente però fa osservare a questo proposito il Bizzozero — dalla cui memoria traggo queste indicazioni bibliografiche — che questo fatto deve accettarsi con molta circospezione, perchè nella milza — che tra l'altro contiene ne'suoi corpuscoli malpighiani numerosi cumuli di cellule linfoidi — non può con sicurezza essere stabilita una proliferazione nucleare se essa non raggiunge un grado così alto, che perciò i follicoli di Malpighi appaiano molto più fortemente rigonfi, di quello che comunemente accada nella difterite.

Bizzozero ha studiato 24 casi: solo in pochi di essi la milza si trovava nello stato del così detto tumore acuto, cioè ingrandita, molle, colle trabecole poco visibili al pari dei follicoli malpighiani, la polpa abbondante, fluente, grigio-rossiccia. Negli altri casi era di volume normale o appena ingrandita, dura: sulla superficie di sezione si vedeva: le trabecole piuttosto spiccate, la polpa di color rosso bruno, talvolta di un color più chiaro o di un rosso tendente al grigio: i follicoli malpighiani in genere spiccatissimi pel loro colorito chiaro e per il loro numero: pel colore erano essi più comunemente di un bianco normale: in alcuni casi tuttavia (dove le alterazioni di tessitura erano più avanzate) tendeva il colore in alcune parti al giallognolo e si avvicinava a quell'apparenza opaca che è propria della sostanza caseosa. Per quel che riguarda il numero loro erano molto riccamente distribuiti per tutto lo spessore dell'organo e in alcuni punti lo erano tanto che la polpa intermedia era ridotta a sottili striscie.

Ho già altrove accennato come il Bizzozero fosse il primo a studiare accuratamente le lesioni istologiche di vari visceri nell'infezione difterica e tra questi in special modo della milza.

A proposito di questa, ecco in riassunto i fatti principali da esso osservati.

Nella polpa splenica si riscontrano lesioni di poca importanza, riflettenti specialmente la distribuzione del sangue: i seni venosi ne sono generalmente ripieni: i globuli rossi si spingono fin dentro le strie della vera polpa splenica dove stanno nelle maglie del reticolo linfatico, addossati ai leucociti. Le lesioni più interessanti e caratteristiche riguardano i corpuscoli di Malpighi: in questi si osserva la formazione di piccoli focolai, costituiti da un miscuglio di comuni cellule linfatiche, di granuli grassosi e albuminoidei e da cellule grosse, nucleate, rotonde, ovali o leggermente poliedriche del diametro tra 12-15 e 20 μ e anche maggiore, caratterizzate dalle particolarità del contenuto loro: infatti oltre un nucleo ovale con nucleolo contiene, il loro protoplasma, un certo numero di granulazioni grasse, numerose granulazioni proteiche, simili a quelle libere summentovate e un numero variato (2-4-10 e più) di piccoli nuclei, circondati da un sottile velamento protoplasmatico: alcuni di essi sono un po' più piccoli dei nuclei delle cellule linfatiche, altri invece scendono per gradazioni numerose fino alla grandezza di una granulazione: sempre però si differenziano dalle altre granulazioni albuminoidee che riempiono la cellula per il loro più forte splendore e per l'omogeneità, come anche per il loro potere di imbibizione per le soluzioni di carminio. In qualche raro caso contengono queste cellule alcuni corpuscoli del sangue colorati e pigmento granulare giallo-rossigno. Questi focolai sono situati nell'interno del follicolo malpighiano ora verso il centro, ora più verso la periferia e ne occupano estensione variabile fino talvolta a più che la metà. Essi hanno limiti netti e sono circondati dagli elementi normali del follicolo. Tra questi poi si vedono non raramente cellule simili e quelle trovate tra i focolai. Con una osservazione accurata di questi ultimi si nota altresì che gli elementi meglio conservati sono alla periferia: andando verso il centro le grosse cellule si fanno sempre più ricche in granuli, i nuclei in esse contenuti più piccoli e disfatti in granulazioni: al centro finalmente non di rado tutti gli elementi sono ridotti ad un detrito granulare.

Queste alterazioni dei follicoli malpighiani sono in generale molto diffuse nell' interno dell' organo: in alcuni casi era difficile trovare un sol follicolo che ne fosse libero.

L'Oertel ha studiato in 11 casi di difterite le alterazioni della milza. Quanto all' aspetto macroscopico trovò l' organo in tutti quanti i casi più o meno ingrossato, la capsula tesa con piccole emorragie, la polpa molle, facente prominenza sulla linea di sezione, solo in un caso, un giovane di 21 anno, più consistente: i follicoli in tutti i casi, — ad eccezione di questo— già nella sezione fresca, meglio nei pezzi induriti in alcool, chiaramente riconoscibili.

Quanto alle alterazioni istologiche esse riguardano la polpa, i follicoli e i vasi.

Polpa splenica. — Come manifestazione più costante si trovano delle emorragie capsulari che si approfondano più o meno nel parenchima, nonchè piccole emorragie nel seno del tessuto splenico stesso: talvolta invece di emorragie recenti si trovano focolai emorragici in cui la sostanza colorante ha già subito delle trasformazioni e dato luogo a depositi di ematoidina. Avendo trovato tali depositi nella milza di un fanciullo morto al 70° giorno di malattia, l'Autore ritiene che le emorragie avvengano di già in uno stadio molto precoce e che si prolunghino fino negli ultimi stadii, come testimoniano le emorragie più recenti. Spiccatissima in tutti i casi è l' iperplasia degli elementi cellulari della polpa e prevalentemente delle cellule bianche del sangue, dei leucociti. I più grossi accumuli si trovano a volte intorno alle arterie, a volte in corrispondenza delle loro biforcazioni: finalmente si formano accumuli cellulari anche intorno ai follicoli e talvolta in spiccate proporzioni. Intorno ai follicoli fortemente ingrossati si avvolgono delle file di cellule e formano una larga zona, nella parte più interna della quale gli elementi si addossano fittamente gli uni agli altri, mentre alla periferia stanno più discosti e pian piano passano nel tessuto della polpa. Questo alone cellulare è più o meno ampio: può esser ridotto a due o tre file di elementi cellulari, come anche può presentare ampliezza varia nei varii punti del contorno follicolare. Il maggior numero delle

cellule di queste aggregazioni sono leucociti, ma ci si trovano anche cellule rotonde più grosse, col nucleo doppio di volume di quello di esse, cellule che invece nella polpa sono sempre molto scarse. Dove la malattia è progredita, oltre l'iperplasia, si trovano anche alterazioni dei nuclei che dimostrano processi di partizione o di disfacimento di essi e delle cellule cui appartengono. In diversi punti della polpa, non dappertutto, spesso in vicinanza dei follicoli e delle piccole arterie, a focolai o a larghi tratti, si manifestano queste alterazioni con molta evidenza, alterazioni che consistono ora in fatti di segmentazione o frammentazione diretta ora in fatti di frammentazione indiretta: i primi sono i più abbondanti, procedono con poco o nessuno aumento della cromatina e conducono, secondo l'A., ad un aumento reale del numero degli elementi, poichè raramente nei nuclei, in cui un tale processo si va svolgendo, egli ha potuto riscontrare segni che stessero ad indicare come essi ulteriormente andassero incontro ad un processo di disfacimento — ciò che invece si osserva molto comunemente in altre parti: — invece non di rado ha potuto osservare la partizione del protoplasma seguire quella del nucleo in modo da non lasciar alcun dubbio sulla significazione delle modificazioni nucleari quali indizio di una vera e propria partizione. Molto più scarsi ha osservato l'A. i fatti di frammentazione indiretta, procedenti con aumento notevole della sostanza cromatica.

L'Autore non esclude che anche pel meccanismo della forma indiretta si possa venire ad un aumento reale nel numero degli elementi cellulari della polpa.

Veri e proprii focolai necrotici non furono mai riscontrati dall'Autore nella polpa splenica.

Follicoli malpighiani. — Questi presentano le alterazioni più importanti.

Le prime alterazioni imputabili alle difterite sono rappresentate da un accumulo leucocitario più o meno spiccato nell'interno stesso del follicolo, accumulo che riesce in special modo manifesto in quei follicoli che — per l'età del soggetto — presentano ancora spiccata al centro la zona epitelioide. Succede a questa infiltrazione una alterazione regressiva

del nucleo della cellula che può andare tanto oltre da ridurre il nucleo stesso in un cumulo di frammenti di diversissima forma e volume, nel tempo stesso che anche il corpo cellulare si dissolve più o meno completamente: ne resultano così dei veri focolai necrobiotici, che possono avere varia estensione e varia ubicazione di fronte all' intera massa del follicolo: si trovano in questi focolai figure nucleari svariatissime, prodotto di segmentazione o di frammentazione diretta, le quali però non conducono mai a vera e propria proliferazione cellulare, ma sono come il primo passo al disfacimento ulteriore della sostanza cromatica in granuli e zolle di variatissimo aspetto. Si osservano altresì, specie alla periferia dei focolai, di quelle cellule descritte da Bizzozero, che oltre al loro nucleo contengono un numero vario di granuli e di zolle intensamente colorate: Bizzozero dà a queste cellule significazione di fagociti e a questa interpretazione si associa anche l'Oertel. Rarissime invece si osservano nei follicoli le forme di frammentazione indiretta, quali si osservano nella polpa e che, a opinione dell'Autore, son capaci di condurre un aumento reale nel numero delle cellule spleniche. Talvolta finalmente si osservano nei follicoli emorragie, soprattutto verso la periferia, e l' Autore le ritiene come il prodotto dell' infiltramento del sangue dal contorno del follicolo verso le parti centrali e non come l' effetto di una vera emorragia per rottura di vasi proprii del follicolo.

Vasi. — Alterazioni dei vasi furono riscontrate dall'Oertel solo in tre casi di difterite prolungata e consistevano in una degenerazione ialina di grado mediocre di singole arterie di piccolo e piccolissimo calibro. La degenerazione si presentava a focolai più o meno estesi nelle pareti di questi vasi e comprendeva la media e di solito anche l' intima: mai ebbe occasione di rilevare un otturamento trombotico del vaso in corrispondenza di questi focolai. La degenerazione si estendeva talvolta a piccoli distretti della polpa: tra le cellule di questa si trovavano spesso delle singole masse ialine isolate: mai ne trovò nei follicoli.

Riassunte così le alterazioni principali osservate nella milza dagli Autori che mi hanno preceduto in queste ricerche,

passo alla descrizione dei fatti morbosi da me riscontrati in questo organo nei 60 casi che ho avuto occasione di studiare.

Al pari di Bizzozero io ho trovato quasi costantemente la milza di volume normale o di poco aumentata di volume. Raramente ho incontrato delle emorragie capsulari e sotto capsulari al pari delle piccole emorragie parenchimali, che sembrano invece essere stato un reperto così costante nei casi osservati dall'Oertel. Di solito la capsula si presenta liscia e tesa: sotto essa trasparisce il parenchima di un colorito rosso più o meno cupo, mai però di quel colorito rosso vinoso che è così caratteristico del tumore splenico che accompagna il maggior numero delle infezioni acute. Il parenchima presenta una consistenza assai notevole, tanto che le superfici di taglio resultano liscie e regolari come una sezione di un fegato normale, senza che su di esse la polpa splenica faccia prominenza come suole osservarsi in molti casi di tumore acuto da infezione: anche il succo che si può raccogliere dalla superficie di sezione, strisciando su di essa la lama del coltello, è sempre scarso e rappresentato da una poltiglia poco densa di colorito rosso chiaro. Il colorito che presenta la superficie di sezione dell'organo è di un rosso variamente intenso che va dal rosso chiaro al rosso più o meno cupo, senza però mai raggiungere quel grado di rosso vinoso, che si riscontra, come sopra è stato accennato, in altre infezioni. Sulla superficie di sezione stessa spiccano sempre i follicoli malpighiani come corpiciattoli ora rotondi, ora ovalari, ora più o meno allungati, di un colorito bianco grigiastro, che non di rado, visto a luce reflessa, ha un aspetto opaco tendente al giallognolo in singoli punti: l'aumento di volume di questi organi è sempre più o meno notevole: in singoli casi spiccatissimo, tanto che essi raggiungono le dimensioni di una piccola lenticchia. I corpuscoli malpighiani si presentano sempre numerosissimi sulla superficie di sezione e talvolta col loro insieme rappresentano una superficie di molto superiore a quella della polpa splenica interposta tra di loro. Non è raro pure vedere in singoli punti dei tratti biancastri, unici o biforcati, che a prima giunta fanno impressione di trabecole spleniche ingrossate, come quelle che si riscontrano

con tanta evidenza nella milza degli arteriosclerotici: un esame più attento però, fatto coll'aiuto di una lente, fa con facilità riconoscere come non si tratti in realtà di trabecole spleniche, ma di piccole arterie la cui guaina è riccamente infiltrata di elementi cellulari, come meglio dimostra poi l'esame microscopico: infatti in questi tratti grigiastri non è raro riconoscere un'apertura vasale a sezione più o meno obliqua e talvolta longitudinale. Le trabecole spleniche di solito non sono visibili sulla superficie di sezione, a meno di quelle grosse trabecole che partendo dalla capsula si approfondano più o meno nel parenchima e che costituiscono un reperto normale in ogni milza. Il rigonfiamento dei follicoli malpighiani è uniforme in tutta la superficie dell'organo, al pari della loro distribuzione numerica. In un unico caso ebbi occasione di constatare il fatto bastantemente singolare di una tumefazione localizzata dei follicoli splenici. Questi erano numerosi e grossi soltanto in corrispondenza del terzo anteriore circa dell'organo: in tutto il rimanente parenchima non erano affatto visibili ad occhio nudo. Non saprei dire con certezza a che potesse tenere questo aspetto singolare della milza: le ipotesi che si potrebbero fare in proposito sarebbero numerose: nessuna di esse però credo che potrebbe completamente soddisfare lo spirito, mancando di quella larga base di probabilità, che solo un'osservazione accurata portata su molti casi simili potrebbe darle: onde amo meglio non insistere maggiormente su questo fatto, contentandomi di averlo accennato per la sua singolarità.

Non sempre però i follicoli malpighiani sono così nettamente visibili sulla sezione splenica, come è stato sopra accennato: per quanto questo sia il reperto di gran lunga più comune, pure si danno casi nei quali, per quanto l'aspetto generale dell'organo si mantenga quale è stato or ora descritto, sulla superficie di sezione i follicoli o non si vedono affatto o se ne vedono solo pochi e in minimo grado rigonfii. Questo reperto è stato più costante in quei casi di difterite, nei quali il processo locale essendo passato più o meno completamente a guarigione, il paziente è stato vittima di complicazioni polmonari o renali ad un periodo di tempo più o meno distante

dall' inizio della malattia. Debbo però aggiungere che in questo solo fatto non credo debba farsi unicamente consistere la ragione del fenomeno suesposto, inquantochè in casi simili, nei quali cioè la morte era avvenuta 15,20 e anche 30 giorni dopo l' inizio dei fenomeni morbosi e nei quali le lesioni locali difteriche potevano considerarsi come completamente guarite, ho trovato i follicoli splenici notevolmente ingrossati e distribuiti in gran numero su tutta la superficie dell' organo. Altre cause certamente debbono intervenire nella produzione di questo fatto: non ultima probabilmente la diversa intensità della intossicazione ed il diverso periodo di sviluppo degli organi follicolari.

Se questo ora descritto è l'aspetto di gran lunga più comune sotto il quale mi si è presentato alla sezione dei difterici l'organo splenico, non debbo passar sotto silenzio il fatto che qualche volta — raro a vero dire — l'aspetto della milza era ben differente: esso per i suoi caratteri si avvicinava molto a quello del così detto tumore splenico acuto. L'organo era più o meno notevolmente aumentato di volume fino al doppio e anche al triplo del normale, era piuttosto molle di consistenza, con la capsula fortemente tesa, il parenchima di colorito rosso cupo vinoso, facilmente lacerabile, talora fluente sulla sezione, senza traccia di follicoli malpighiani riconoscibili ad occhio nudo. Raschiando con la lama sulla superficie di taglio — sempre più o meno irregolare per il protudere su di essa del parenchima — si poteva portar via in quantità notevole un succo splenico rappresentato da una poltiglia più o meno densa di colorito rosso vinoso. È questo l'aspetto sotto cui pure da altri osservatori è stata talvolta trovata la milza nella difterite: tengo però a far notare come nei casi miei questo reperto sia stato completamente eccezionale, mentre sembra che tale non sia stato nei casi osservati da altri e soprattutto in quelli che hanno fatto oggetto di studio per parte dell'Oertel. Dipende ciò da che presso noi l' infezione difterica riveste di solito un carattere meno maligno che in altri paesi, come lo dimostra tra gli altri il fatto dell' eccezionalità con cui ne sono colpiti gli adulti e gli stessi adolescenti, per modo che è da supporsi che

anche l'intossicazione generale dell' organismo sia meno intensa? Dipende invece il vario aspetto della milza dall' esistenza o dalla mancanza di consociazione di altra infezione, come la clinica insegna che frequentemente avviene? Mi mancano completamente i dati necessari a risolvere una questione così delicata: mi limito perciò ad accennare il fatto della rarità con cui — nella serie numerosa di casi da me osservati — si è riscontrato un vero tumore acuto di milza, lasciando a studii più profondi e circostanziati il ricercarne le ragioni intime.

Anch' io al pari del Bizzozero e dell' Oertel, ho trovato le alterazioni più spiccate e costanti della difterite risiedere nei follicoli malpighiani: è perciò da questi che credo utile cominciare la descrizione delle lesioni spleniche, tanto più che ciò facilita molto il compito per la descrizione di quelle, meno importanti, che si osservano nella polpa.

Follicoli malpighiani. — Prima di entrare a dire minutamente delle alterazioni istologiche da me riscontrate in questi apparati linfatici nella numerosa serie di osservazioni, che hanno fatto oggetto del mio studio, è mestieri renderci sommariamente conto della costituzione istologica del follicolo quale lo si riscontra nei bambini, altrimenti si correrebbe facile il rischio di confondere non di rado dei fatti che rientrano nell'ordine fisiologico con altri che sono di pura pertinenza della patologia.

Nella milza umana dell'adulto i follicoli malpighiani sono — come è noto fin da molto tempo — un reperto tutt' altro che costante: anzi se dobbiamo stare alle affermazioni di Hessling (14), essi si troverebbero quasi in via eccezionale: infatti questo Autore su 960 milze sottoposte all' osservazione dice di averli trovati soltanto 116 volte. Il Kölliker, (15), pur ritrovando questa proporzione inferiore al vero, dichiara retta l'osservazione che in molte milze di adulti neppur con l' esame microscopico è possibile trovar traccie di follicoli malpighiani. Altrettanto afferma l' Ecker (16) e lo Stilling (17), in uno studio accurato su questo argomento, dal quale traggo questi dati bibliografici, conferma pienamente le osservazioni di questi Autori.

Invece nella milza dei bambini è raro non trovare follicoli di Malpighi e lo stesso Hessling[1] ne conviene: generalmente anzi queste formazioni sovrabbondano in queste milze e chi ha avuto occasione di praticare molte autopsie di bambini non può che convenire in questa affermazione: per quanto i follicoli malpighiani non appaiano nettamente all'osservazione macroscopica se non nei casi in cui per ragioni inerenti alla malattia che ha determinato la morte sono in stato di più o meno spiccato rigonfiamento, essi tuttavia non sfuggono ad un esame accurato nella maggior parte delle milze di bambini anche all'infuori di questo stato di rigonfiamento: io per es. ebbi occasione di osservarli con molta nettezza nella milza di un bambino di un anno e mezzo circa, morto rapidamente per asfissia in seguito ad una fava caduta nelle vie respiratorie e soffermata nella laringe, bambino che trovavasi in pieno stato di salute e non aveva sofferto di recenti malattie.

Se dall'esame macroscopico passiamo a quello microscopico, i fatti meritano anche più di fermare la nostra attenzione. Un follicolo normale rappresenta secondo lo Stilling, una formazione nettamente delimitata sulla polpa splenica e da questa divisa da una fina fessura: « il vero follicolo si divide in tre strati: uno esterno largo è diviso da un centro più chiaro per mezzo di una sottile striscia che ne' preparati colorati si tinge intensamente. Nella zona più esterna e specialmente nella intermedia le cellule si trovano fittamente addossate le une alle altre: esse hanno i caratteri dei comuni corpuscoli linfatici. La zona più interna è relativamente povera di cellule: in essa si trova di solito l'arteria, che porta il follicolo e dalla quale spesso i capillari irraggiano in esso a mo' di ciuffi. Ma non è solo la povertà in elementi cellulari che determina la macchia chiara centrale, sibbene il fatto puranche che gli elementi che quivi si trovano superano del doppio e anche di tre volte in grandezza quelli dei segmenti periferici. Il loro protoplasma è gra-

[1] Mentre infatti questo Autore non ha trovato i corpuscoli di Malpighi negli individui di età maggiore a 14 anni che una volta su 52, in soggetti di 1 anno o 2 li ha osservati nella metà dei casi, da 2 a 10 anni una volta su 3, da 10 e 14 anni una volta su 10.

nuloso, i nuclei sono rotondi: essi prendono le sostanze coloranti solo con difficoltà. Questi elementi non si trovano sempre riuniti in gruppi: talora giacciono dispersi tra i restanti corpuscoli linfatici, di guisa che i centri chiari non si riscontrano nè in tutti i casi nè in tutti i follicoli. Essi non costituiscono un vero e proprio reperto patologico: soltanto ne' follicoli ingrossati essi appaiono con maggiore evidenza. »

L'Autore ritiene questi centri chiari come corrispondenti ai centri germinativi delle glandule linfatiche descritti dal Flemming e perciò come punti di attiva neoformazione cellulare, per quanto confessi di non aver mai trovato nell'uomo figure cariocinetiche negli elementi contenuti in questa zona. È noto come questa sia ormai all'ora attuale l'opinione del massimo numero degli Istologi, che riguardano il follicolo malpighiano come il corrispondente esatto de' follicoli solitari dell'intestino, di quelli conglomerati nelle placche del Peyer e dei centri germinativi della zona follicolare delle glandole linfatiche.

Secondo lo Stilling l'ingrossamento dei follicoli, quale lo si osserva in molte malattie dell' infanzia, è per massima parte dovuto alla scomparsa della netta delimitazione del follicolo sulla polpa. Una zona costituita da leucociti fittamente stipati si spinge dalla periferia del follicolo più o meno lontano nel tessuto della polpa, in genere conservando una disposizione ad anelli concentrici. Un alone simile, com' è noto, costituisce un reperto normale nel coniglio: è quella parte che Billroth (18) chiama « polpa splenica bianca. »

Nei follicoli malpighiani dei bambini lo Stilling ha osservato delle alterazioni morbose che meritano di fermare la nostra attenzione tanto più, in quanto l'A. dica che il materiale per le sue osservazioni gli sia stato prevalentemente fornito da casi di difterite. Queste alterazioni possono esser facilmente scambiate co' centri germinativi, poichè appunto si presentano in forma di zone chiare nel centro del follicolo: l'osservazione microscopica però pone al sicuro da questo scambio. Infatti in questi casi — d'indole puramente patologica — la macchia chiara è formata da elementi ben differenti da quelli che formano il centro germinativo: si tratta di grossi elementi e carat-

tere tipicamente epiteliale. Ci si incontrano formazioni polimorfe di differente grandezza: il loro protoplasma è di solito omogeneo: solo alla periferia si osserva una granulazione irregolare: parecchie contengono dei granuli grassosi, altre del pigmento bruno. Il nucleo è rotondo od ovale, ora situato nel mezzo della cellula, ora spinto più o meno alla periferia: alcune cellule hanno due nuclei, molte ne sono prive. Esse si contraddistinguono inoltre pel fatto di non assumere quasi punto le sostanze coloranti. Talvolta in mezzo all'aggruppamento di queste cellule si osservano singoli leucociti. In una stessa milza non tutti i follicoli sono in uguale misura colpiti da queste alterazioni: alcuni hanno focolai centrali molto estesi, altri più piccoli, altri infine presentano un aspetto del tutto normale.

In alcuni casi, nei quali i follicoli erano malamente riconoscibili ad occhio nudo, si presentavano al microscopio di piccolo volume e costituiti quasi esclusivamente dalle cellule sopra ricordate: esse mostravano nel loro protoplasma piccoli vacuoli, i nuclei erano malamente visibili, in molte mancavano affatto. L'insieme faceva impressione di un processo degenerativo. In questi casi appunto anche la periferia del follicolo presentava speciali particolarità. La delimitazione sulla polpa era nettissima: la sostanza reticolata presentava torno torno al follicolo parecchi strati concentrici fittamente addossati con nuclei fusati ed essi pure disposti concentricamente: il tutto dava imagine di una vera e propria guaina, come quella appunto che è stata descritta da Kölliker e da lui riguardata quale porzione modificata della avventizia arteriosa.

Premesse queste considerazioni sulla maniera di presentarsi dei follicoli malpighiani e sulla loro costituzione nell'età infantile specialmente, passo a descrivere come si sono presentati alla mia osservazione nelle milze di difterici da me studiate. Vedremo poi a quali tra i fatti rilevati coll'esame microscopico debbasi realmente dare significato di vera alterazione patologica.

In presso che tutte le milze da me studiate era facile incontrarsi in follicoli, ora più ora meno voluminosi, di rado però molto ingrossati, costituiti presso che esclusivamente da

un fitto addensamento di piccoli elementi rotondi, perfettamente simili nei loro caratteri ai leucociti: sembravano nodi di infiltrazione parvicellulare: gli elementi erano spesso così fittamente stipati tra loro che riusciva impossibile riconoscerne la forma: altre volte invece il loro addensamento era minore ed allora non di rado tramezzo alle cellule con tutti i caratteri dei leucociti si vedeva qualche altro elemento cellulare un poco più grosso, con nucleo rotondeggiante, di aspetto simile alle cellule proprie della polpa splenica.

La periferia del follicolo non sempre è in ugual maniera costituita: in qualche raro caso essa si vede nettamente delimitata da una specie di guaina, formata da fibrille connettivali disposte con molta regolarità in strati concentrici e tra le quali si trovano alternati dei nuclei fusati in quantità di solito molto modica: la polpa all'intorno spicca per la sua povertà in elementi cellulari. Questo aspetto però ripeto è eccezionale: nel maggior numero dei casi all'intorno del follicolo esiste un alone più o meno esteso di infiltrazione leucocitaria, che si perde lentamente nella polpa circostante: questo alone ora presentasi di uno spessore presso che uniforme in tutta la periferia, ora è più largo da un lato, mentre dall'altro è oltremodo sottile.

Gli elementi che lo compongono, e che hanno tutti i caratteri dei leucociti, si dispongono, specie nelle vicinanze più immediate del follicolo, in strati regolarmente concentrici, quasi a formare tanti anelli che circondano il follicolo stesso. A prima giunta non è facile distinguere dove termina il follicolo e comincia la infiltrazione della polpa: ma se si osserva con cura ad un ingrandimento conveniente, si scorgono sempre i fasci della guaina follicolare che conservano la loro disposizione ad anello: soltanto tra questi fasci si sono infiltrati in gran numero i leucociti, che li hanno allontanati più o meno tra loro, di guisa che per la loro sottigliezza non appaiono che ad una osservazione molto accurata.

Nei preparati colorati con la emateina, meglio però in quelli colla safranina, non è raro vedere in questi follicoli una diversità nell'intensità della colorazione che prendono gli elementi

nei varii punti: al centro di solito essi sono più intensamente colorati che alla periferia.

Un altro aspetto, altrettanto comune quasi quanto quello ora descritto, sotto il quale mi si sono presentati i follicoli splenici è quello superiormente accennato a proposito degli studii dello Stilling e cioè di un centro chiaro e di un alone periferico spesso scisso in due anelli concentrici. I follicoli in questi casi possono presentare vario volume, ma secondo la mia osservazione sono di solito molto ingrossati e presentano alla periferia una zona di infiltrazione parvicellulare molto estesa che va perdendosi nella polpa circostante: l'estensione dell'area chiara centrale è molto variabile: talora non rappresenta che un piccolo punto circoscritto, tal'altra occupa la maggior parte del follicolo. Gli strati periferici sono sempre costituiti da un accumulo leucocitario ora più ora meno esteso: è comunissimo vedere questi strati scindersi in due porzioni secondarie o anelli, uno più esterno e nello stesso tempo più largo, in cui gli elementi mostrano più chiaramente una disposizione ad anelli o righe concentriche perchè si trovano meno fittamente stipati tra loro: e uno più interno, più sottile, circondante immediatamente l'area chiara centrale, in cui gli elementi si addossano stipatamente gli uni sugli altri e non mostrano più con evidenza una disposizione ordinata in righe od anelli concentrici. È senza dubbio in massima parte da questa differente disposizione degli elementi e sovrattutto dal vario loro addensamento, che ne risulta quell'aspetto caratteristico che offrono i preparati colorati e visti a debole ingrandimento, cioè di due anelli concentrici, uno più chiaro e più largo (esterno), uno più scuro e più sottile (interno), circondanti la zona centrale del follicolo. Questo aspetto è talmente spiccato che in alcuni casi in cui i follicoli sono nello stesso tempo fortemente rigonfi, è visibile anche ad occhio nudo, specie in preparati trattati colla safranina.

Ho detto che la causa del fatto deve ricercarsi prevalentemente nel diverso addensamento e nella varia ordinazione degli elementi ne' due strati, ma, a mio avviso, non è questa la causa esclusiva: ed invero l'osservazione accurata portata su tante

centinaia di preparati, con ingrandimenti variati e adatti, mi ha persuaso che tra gli elementi delle due zone esiste anche una differenza nell' intensità con cui assumono i colori nucleari: quelli dell' anello più interno prendono il colore con maggiore intensità, quasi che in essi fosse più abbondante la sostanza cromatica.

Tra la zona intermedia del follicolo e la zona chiara centrale il più di sovente la delimitazione è netta: talora però dei piccoli gettoni leucocitarii si spingono più o meno dalla prima nella seconda e rendono un po' irregolare la linea di demarcazione.

Gli elementi che compongono la zona chiara centrale sono, come già descrive lo Stilling, cellule assai più voluminose dei leucociti, con nucleo rotondo od ovalare, povero assai in cromatina e protoplasma granuloso. È difficile poter nettamente osservare i contorni di queste cellule: spesso paiono come fuse in una massa protoplasmatica unica finamente granulare, cosparsa di nuclei: questi nuclei poi hanno spesso volume vario e anche conformazione differente: così accanto a nuclei rotondi o lievemente ovali, se ne osservano altri che tendono quasi alla forma allungata del bastoncino, altri che presentano una specie di insenatura laterale che rassomiglia la loro forma a quella di una mezzaluna, altri con contorno e figura più o meno irregolare. Quello che caratterizza soprattutto questi nuclei è la loro relativa povertà in sostanza cromatica, fatto che appare nettamente nelle preparazioni alla safranina.

Qualche volta in tutta l' estensione dell' area chiara non si vede un leucocito: ma più di sovente qualcuno di questi elementi appare qua e là in mezzo alle cellule a nucleo più grosso e più pallido e si lascia subito riconoscere non tanto pel volume minore del suo nucleo, quanto per l' intensità della sua colorazione. Aumentando piano piano il numero dei leucociti che si spingono nell' area chiara, si finisce per passare ad una terza forma di aspetto del follicolo malpighiano, il quale si presenta allora così costituito: un alone leucocitario periferico di solito assai sottile e raramente scisso in due anelli secondari circonda un' ampia zona centrale formata da un intimo miscuglio di leu-

cociti e di cellule più grosse e a nucleo più pallido: in alcuni casi il miscuglio è così regolare che l' area appare di un colorito uniforme che di poco si stacca su quello dell' anello periferico: nel maggior numero dei casi però si osservano gruppetti più o meno voluminosi di leucociti alternarsi con gruppetti simili di cellule più grosse e più pallide, per modo che ne resulta un elegante aspetto variopinto di tutta l' area centrale del follicolo, formata dall' alternarsi di zone più chiare con zone più oscure.

Questi tre aspetti, sotto cui si presentano i follicoli nelle milze da me studiate rientrano manifestamente nell' ordine dei fatti fisiologici. Ho tenuto a darne una descrizione sommaria per poter meglio fissare le particolarità di natura patologica riscontrate in essi, e per solo comodo di linguaggio e per amor di brevità credo utile designare con nomi speciali questi tre aspetti, sotto cui si presentano i follicoli nella milza de' bambini: dirò i primi follicoli *uniformemente infiltrati*, i secondi follicoli *ad area centrale chiara*, i terzi follicoli *ad area centrale mista*. Dichiaro, a scanso di equivoci, che io non dò a queste denominazioni altro valore che quello di termini di comodo per designare con brevità una data maniera di presentarsi del follicolo malpighiano.

Questo follicolo l' ho trovato in qualche raro caso nettamente delimitato sulla polpa splenica per mezzo di un anello connettivale formato da tante fibrille delicatissime, disposte con molta regolarità in strati concentrici e presentanti in maniera alternata de' nuclei fusati: è questa la così detta guaina del follicolo, come è stata descritta da Kölliker e da Stilling, guaina resultante da un condensamento periferico del reticolo adenoide del follicolo stesso ed in intimo rapporto da un lato con questo reticolo, dall' altro col reticolo simile, per quanto più delicato, che forma la travatura di sostegno del tessuto adenoide della polpa, dove costituisce i così detti *fasci reticolati* (gitterfasern) del Kuppfer. Nel massimo numero dei casi però i contorni del follicolo si sfumano sulla polpa circostante senza limiti netti, e ciò perchè la polpa stessa all' intorno del follicolo presenta una infiltrazione parvicellulare più o meno spiccata

ed estesa formata da leucociti che di solito, specie nelle vicinanze più immediate del follicolo, si dispongono in strati o righe regolarmente ad esso concentriche. La guaina del follicolo non è allora più nettamente visibile come un anello continuo intorno ad esso; ciò dipende dal fatto che i leucociti si infiltrano abbondantemente tra i fasci di essa e li allontanano e dividono più o meno tra di loro: se però portiamo sulla parte una osservazione accurata è facile riconoscere ancora dalla loro disposizione e dal loro andamento curvilineo queste fibrille connettivali della guaina e riconoscere i limiti tra i follicoli e la polpa. È a questa infiltrazione periferica del follicolo, o meglio della polpa all' intorno del follicolo che è dovuto per la maggior parte l'aumento di volume, l'ingrandimento di esso. Questo infiltramento è un fatto che sta, a mio modo di vedere, nei limiti tra il fisiologico e il patologico; un'infiltrazione infatti molto modica della polpa intorno al follicolo, rappresentata da poche righe di cellule disposte in anelli concentrici ad esso, non credo possa ritenersi come espressione di un' alterazione morbosa vera e propria; ma le forti infiltrazioni parvicellulari, estese per una larga zona intorno al follicolo e capaci di raddoppiare il volume di questo, quali appunto si osservano con tanta facilità nella difterite, rientrano completamente, a mio parere, nel campo della patologia. Queste infiltrazioni perifollicolari non sempre si presentano in maniera uniforme per estensione lungo tutto il contorno del follicolo; come ha già notato l' Oertel non di rado l' infiltrazione è molto estesa e spiccata da una parte per mancare od essere lievissima dall'altra. Questa infiltrazione è stata uno dei reperti più costanti nelle milze di difterici da me studiate, e ritengo doversi in massima parte ad essa attribuire lo spiccato aumento in volume del follicolo che già si nota ad occhio nudo in queste milze. Non sempre però l'aumento di volume del follicolo è unicamente dovuto a questo fatto; ad esso si consocia qualche volta un vero e proprio stato edematoso del follicolo stesso per render sempre più evidente l'ingrossamento di questo. Di questo edema locale del follicolo io non ho trovato menzione negli Autori e ciò non ostante esso non è un reperto eccezionale, per

quanto almeno posso giudicarne dalla mia esperienza personale; ed invero su 60 milze di difterici da me studiate l'ho riscontrato 14 volte, per quanto in grado diverso.

Questo edema del follicolo può presentarsi sotto tre aspetti differenti: qualche volta è uniforme di tutta la sostanza follicolare ed allora questa si presenta come solcata da tanti canali irregolari per disposizione ed ampliezza, ora comunicanti, ora no tra di loro, canali apparentemente vuoti e senza ombra di membrana limitante: i limiti sono fatti dai contorni degli elementi cellulari allontanati tra di loro e resultano perciò più o meno anfrattuosi; sembra quasi che la sostanza del follicolo si sia condensata in tanti cordoni di varia grossezza e di varia forma, anastomizzati più o meno completamente tra di loro, per lasciare quasi libertà ad un liquido di raccogliersi tra di loro in spazii più o meno ampli. Un simile aspetto del follicolo è manifestamente impossibile in altra maniera interpetrarlo che come l'effetto di un edema. Altre volte l'edema è più uniforme; gli elementi sembrano tutti come allontanati uniformemente tra loro, per cui riesce assai facile rilevarne i caratteri di forma.

Ma l'edema non sempre è diffuso a tutto il follicolo; talvolta comprende soltanto la porzione più centrale, tal'altra la sola periferia: nel primo caso in un follicolo, d'altronde normale d'aspetto in tutta la sua estensione, si osserva al centro uno spazio più chiaro, di solito assai limitato, nel quale gli elementi sono allontanati tra loro, hanno perso le loro connessioni e sembrano come nuotare in un liquido. Nel secondo caso si vede in corrispondenza della periferia del follicolo, all'indentro però della sua guaina, che è ora più ora meno nettamente riconoscibile, un solco più o meno largo e regolare che pare quasi sequestrare la parte centrale del follicolo dalla parte periferica; di solito questo solco non è continuo, ma largo assai in un punto si va restringendo mano mano che i suoi due bracci convergono verso il polo opposto per modo, che l'insieme prende l'aspetto di una semiluna più o meno regolare. I limiti di questo solco sono sempre finamente anfrattuosi e formati dai contorni immediati degli elementi cellulari dissociati tra

loro senza interposizione di alcuna membrana, come anche senza che appaia in rapporto a questi limiti un qualcosa che possa far pensare ad un possibile rivestimento endoteliale. Non è perciò logico ritenere questo spazio come l'effetto di un divaricamento di un presupposto seno linfatico. Si potrebbe invece ritenere come l'effetto dello indurimento del tessuto, che ha prodotto la coartazione delle parti centrali: ma anche in questo caso mal si spiega perchè una tale coartazione non si produca in tutti i casi in cui esiste uno spiccato rigonfiamento dei follicoli e perchè non si abbia nelle due forme precedentemente esaminate di edema follicolare. Io ritengo perciò che il fatto debba interpetrarsi come il resultato di un edema localizzato alla periferia del follicolo.

In tutti i casi in cui esiste edema follicolare, il follicolo si presenta notevolmente ingrossato: questo edema l'ho riscontrato coesistere con tutte e tre le forme precitate di follicoli, come anche l'ho trovato consociato a diverse alterazioni istologiche del genere di quelle che in seguito andrò descrivendo.

In moltissimi casi ho avuto occasione di constatare nello interno dei follicoli la presenza di quelle grosse cellule d'aspetto epiteliale, sulle quali ha per primo richiamata l'attenzione lo Stilling. I loro caratteri morfologici sono quelli appunto descritti da questo Autore; il loro volume è assai vario, spesso sono notevolmente grandi; il nucleo d'aspetto vescicolare, risiede per lo più al centro della cellula, è estremamente povero di cromatina, in modo che con certi colori, come con l'allume carminio, non prende affatto la sostanza colorante: esso però — contrariamente all'affermazione dello Stilling — è capace di assumere — per quanto molto pallidamente — le sostanze colorranti nucleari, quando queste hanno un potere tintoriale molto spiccato, come sarebbero l'emateina e specialmente la safranina e la fuchsina. La forma loro è estremamente variata; in qualche caso tende alla globosa, ma il più di sovente è spiccatamente poligonale: la loro rassomiglianza colle cellule epiteliali è tale che credo perfettamente giustificata l'espressione di *cellule epitelioidi*, con la quale per brevità le indicherò d'ora in avanti. Queste cellule di solito sono scarse per numero e

diffuse più o meno uniformemente in tutta la zona centrale del follicolo. Io non le ho osservate che nei follicoli a zona centrale chiara e in quelli a zona centrale mista; mai le ho viste in quelli con infiltrazione uniforme. In alcuni casi però queste cellule sono in special maniera numerose e allora non di rado formano da sole il centro dell' area chiara; quando poi — come in qualche raro caso ho avuto occasione di osservare — a questa condizione si associa un edema centrale del follicolo, ne risultano immagini oltremodo eleganti e istruttive, in quantochè le cellule epitelioidi si vedono al centro del follicolo come se fossero dissociate artificialmente tra di loro e se ne possono studiare con tutta comodità i caratteri tutti di forma, di costituzione, ecc.

Una speciale attenzione per parte mia hanno formato le manifestazioni cariocinetiche negli elementi malpighiani. Messo in guardia dalle osservazioni dell' Oertel, secondo il quale i movimenti nucleari che si notano nella cellula del follicolo rappresentano sempre dei processi più o meno incompleti che terminano fatalmente con la morte della cellula, io mi sono dato cura di sceverare tra i fatti osservati quelli che realmente dovevano e potevano interpetrarsi come processi progressivi tipici della cellula da quelli altri che, pur procedendo per certo tempo sotto l' aspetto di processi progressivi finiscono col portare la morte dell' elemento.

Questo premesso, non ostante l'affermazione contraria dell' Oertel, credo tuttavia poter con tutta sicurezza affermare che veri movimenti cariocinetici, svolgentisi secondo il tipo normale della cariocinesi, si osservano nei follicoli malpighiani della milza di difterici.

È ben vero che molto di sovente ci si incontra in figure nucleari, che a prima giunta impongono per figure corrispondenti ad una delle diverse fasi mitotiche e che poi con una osservazione accurata si giunge a determinare che esse non possono essere che l' espressione di un processo regressivo del nucleo: ma accanto a queste forme se ne trovano di quelle sulla cui interpetrazione come fatto cariocinetico non può restar dubbio. Io ho potuto osservare tutte le fasi del processo

cariocinetico fino al doppio gomitolo e la segmentazione del protoplasma.

In generale i fenomeni cariocinetici sono molto poco accentuati: essi si riscontrano nelle varie forme di follicoli. In quelli con infiltrazione uniforme si osservano di solito le mitosi verso la periferia del follicolo in elementi che non è facile, allo stato in cui si trovano di movimento nucleare, potere esattamente determinare se sono cellule proprie del follicolo, o leucociti di infiltrazione: i fatti di analogia e quello che si sa sulla funzione degli organi follicolari portano a ritenere come più probabile la prima opinione.

Più facili ad osservarsi sono le mitosi ne' follicoli con area centrale chiara: esse giacciono tanto nella zona chiara che nella periferia: quando esiste un doppio anello di infiltrazione leucocitaria è più facile osservarle nell'esterno che nell'interno: in certi casi le mitosi si trovano soltanto lungo la linea di confine tra area chiara centrale e alone periferico. Ne' follicoli con area centrale mista, le cariocinesi si comportano presso a poco per la loro disposizione come in quelli con area chiara.

Ripeto che questi fatti cariocinetici sono in generale molto modici: si tratta di qualche mitosi che si trova qua e là in qualche follicolo, ma non in tutti: a questa regola ha fatto soltanto eccezione un caso, che per la sua importanza sotto questo punto di vista merita fermare brevemente la nostra attenzione.

All'esame macroscopico la milza presentava spiccatissimi i follicoli di Malpighi, di un volume spesso superiore ad una testa di spillo e talora vicino a quello di una piccola lenticchia. Al microscopio quasi tutti i follicoli si presentavano con una larghissima area centrale chiara, che si estendeva fin quasi alla guaina follicolare, mentre l'alone leucocitario periferico era molto sottile: intorno però al follicolo si trovava una larga zona d'infiltrazione della polpa splenica. Qualche raro follicolo presentava una infiltrazione uniforme: qualche altro un'area centrale mista: il massimo numero però, ripeto, aveva larga zona centrale chiara e in questa si osservavano cariocinesi in numero così abbondante quale mai mi è stato dato riscontrarle, se non in certi centri germinativi di glandule in animali

molto giovani: se ne contavano a volte qualche diecina in uno stesso follicolo: si trovavano tutte le fasi del processo mitotico fino alla completa divisione del protoplasma in due cellule figlie, che rimanevano ancora accostate l'una all'altra: assenza poi completa di qualsiasi fatto che potesse interpretarsi come d'indole degenerativa. Le mitosi, per quanto in essa più che altrove abbondanti, non si trovavano solo nella zona centrale, ma anche nell'alone periferico nonchè nella zona d'infiltrazione della polpa che circondava il follicolo. È appunto da un esame accurato dei preparati provenienti da questo caso, che io ho potuto acquistare completa la convinzione che per effetto dell'infezione difterica si possono avere spiccati movimenti proliferativi nelle cellule dei follicoli malpighiani.

Ripeto però che anche in molti altri casi ho trovato mitosi tipiche entro i follicoli e in qualcuno anche in discreta quantità.

I fatti però che più colpiscono non tanto per la frequenza con cui si incontrano, quanto per l'intensità che spesso raggiungono sono nei follicoli malpighiani dei difterici quelli di indole puramente degenerativa.

Tutte quelle manifestazioni del processo necrobiotico così minutamente descritte e illustrate dall'Oertel, le ho io pure ritrovate nelle milze da me studiate, nè intendo perciò dilungarmi nella loro descrizione, nella quale non potrei che ripetere le cose dette da questo Autore. La parte dell'elemento cellulare che prima e più intensamente risente l'azione nociva delle tossine difteriche circolanti nell'organismo è il nucleo, il quale mostra una serie molto variata di modificazioni, che nel loro complesso si possono ritenere come l'espressione di un processo di cariolisi. Alcuni nuclei si tingono uniformemente prendendo aspetto di blocchi uniformi: altri si frammentano in pezzi di vario volume, talvolta in modo da simulare una fase cariocinetica: altri ingrossano e prendono solo il colore verso la periferia, ora uniformemente, ora in singoli punti, per modo che ne risultano forme ad anello, a semiluna, a biscotto e via dicendo: l'ultima espressione di questo processo cariolitico è la trasformazione della sostanza croma-

tica del nucleo in un cumulo di granuli di variata grandezza, che assumono con grande intensità i colori nucleari. Mentre questi fatti si svolgono nella sostanza cromatica, vanno di pari passo modificazioni nella membrana nucleare, e nel protoplasma della cellula, per cui la prima scompare del tutto e il secondo si fonde col protoplasma di elementi vicini preda di un processo simile per costituire una massa unica informe, finamente granulosa, cosparsa di frammenti nucleari delle più variate forme e dimensioni. Si costituisce in questa maniera il focolaio necrobiotico, quale è stato osservato e diligentemente descritto nelle sue modalità dal Bizzozero e dall'Oertel.

Non sempre però i fatti regressivi del nucleo e della cellula procedono in guisa da giungere alla formazione di un vero e proprio focolaio più o meno nettamente delimitato : ciò accade quando varii elementi contigui soggiacciono contemporaneamente allo stesso processo. Ma di frequente avviene che la necrobiosi prenda elementi isolati, sparsi qua e là nel follicolo e allora si nota come tramezzo a cellule perfettamente conservate e con caratteri completamente normali si trovino come disseminati dei granuli finissimi di cromatina, che prendono con grande intensità il colore e sono l' espressione ultima del processo necrobiotico cui hanno soggiaciuto singoli elementi, rimanendo i vicini completamente risparmiati. Accade altresì di vedere accanto ad elementi normali, il cui nucleo conserva ben manifesto il reticolo cromatico, altri elementi nel cui nucleo la sostanza cromatica si è trasformata in una zolla uniforme vivamente tinta da' colori nucleari, oppure si è scissa in frammenti più o meno grossi, più o meno irregolari, ovvero mostra disposizioni variate ad anello, a semiluna, a biscotto e via dicendo.

Talora avviene che pur esistendo in un punto determinato del follicolo un focolaio ben costituito, nel resto si trovino sparsi tra gli elementi sani numerosi granuli di cromatina : è questo quello che avviene presso che costantemente ne' dintorni immediati del centro necrobiotico, il quale perciò non presenta mai limiti netti e precisi, ma si sfuma, a così dire, sulle parti sane circostanti. Questi focolai hanno diversa grandezza, diversa

configurazione e diversa ubicazione per rapporto alle varie parti del follicolo. È rarissimo incontrarne nei follicoli uniformemente infiltrati, e quando esistono sono sempre molto piccoli e di preferenza situati verso la periferia del follicolo. La loro sede più frequente è nel follicolo ad area centrale chiara o mista, tanto che esistano o non esistano in essa cellule epitelioidi. In questi follicoli il focolaio può in certi casi presentarsi così esteso da occupare tutta quanta l'area centrale e spingersi più o meno nell'alone periferico: sembra allora di essere in presenza di una necrobiosi totale del follicolo: alcuni elementi integri rimangono però sempre in punti singoli della periferia e questi elementi sono leucociti. Di solito però il focolaio è molto meno esteso ed occupa una porzione relativamente piccola dell'area follicolare. È raro vederlo occupare precisamente il centro: nel massimo numero di casi si trova alla periferia della area chiara centrale nel confine tra questa e l'alone periferico, spingendosi anzi talvolta più o meno su di questo ultimo. La forma è di solito rotondeggiante, ma talora, stante appunto il fatto della poco netta delimitazione sulle parti circonvicine, essa è molto variata e tale da potersi malamente paragonare ad oggetti noti. I focolai sono il più di solito unici in uno stesso follicolo: ma non è raro trovarne anche più di uno e se questi sono vicini, talvolta confluiscono per più o meno larga estensione a formare dei focolai più grossi e a forma estremamente variata.

In questi focolai necrobiotici, più spesso alla loro periferia, si osservano non di rado dei grossi elementi rotondi, il cui protoplasma è completamente ripieno di granulazioni cromatiche di varia grandezza, e spesso in copia tale da mascherare del tutto la presenza del nucleo. Sono queste senza dubbio quelle cellule già viste dal Bizzozero e ritrovate dall' Oertel, che compiono — come primo il Bizzozero stesso ne espresse il parere — la funzione di fagociti: sono elementi che si appropriano nel loro protoplasma i granuli cromatinici provenienti dal disfacimento nucleare sia per digerirli e trasformarli in sito, sia più probabilmente per allontanarli dal focolare morboso: è lo stesso fatto che si nota per le granulazioni pigmentarie d'origine

ematica che si formano in corrispondenza di un focolaio apoplettico. E che questi elementi a funzione fagocitaria tendano a trasportare via dal focolaio i detriti della cromatina, lo dimostra anche il fatto che spesso cellule simili, cariche di granulazioni si trovano nella parte sana del follicolo, verso la sua periferia, ad una distanza maggiore o minore dal focolaio necrobiotico, dal quale soltanto possono aver preso il materiale che hanno incorporato nel loro protoplasma.

Debbo però far notare come di fronte alla frequenza con cui si incontrano nei follicoli i fatti di necrobiosi, il numero di questi elementi sia notevolmente scarso: io infatti non li ho incontrati che relativamente rare volte.

I fatti di cariocinesi e di cariolisi non si escludono necessariamente a vicenda non solo da una stessa milza, ma da uno stesso follicolo malpighiano: è questa una circostanza di non poco interesse di fronte alla maniera di intendere il meccanismo generale d'azione della tossina difterica negli organi linfatici, e perciò credo necessario insistere a tal proposito su alcune particolarità di osservazione. È così per esempio che in milze, nelle quali se non in tutti, certo nel maggior numero dei follicoli ad area chiara e ad area mista si notavano più o meno spiccati fatti di frammentazione nucleare, nei follicoli invece uniformemente infiltrati si vedevano, per quanto con una certa rarità, delle mitosi nettamente riconoscibili. Di più non raramente ho potuto osservare come in uno stesso follicolo, mentre al centro o nei confini dell'area chiara esisteva un focolaio necrobiotico ben caratterizzato, nell'anello leucocitario d'infiltrazione periferica — di solito in punti assai distanti da esso focolaio — come anche nella zona chiara rimasta integra si vedesse qualche elemento in fase cariocinetica. Molto più guardingo sono stato nel considerare come mitosi quelle forme di movimento nucleare che si osservano qualche volta nella vicinanza immediata di un focolaio necrobiotico e talora anche in mezzo al focolaio stesso, poichè queste forme non rappresentano in realtà, nel massimo numero dei casi, che forme atipiche di mitosi destinate a non raggiunger mai la loro fase finale, ma ad arrestarsi ad uno qualsiasi degli stadii della cariocinesi per

soggiacere allora al processo distruttivo. Pure su alcune forme riscontrate in queste condizioni io non posso mantenere alcun dubbio che si sia trattato di un processo cariocinetico svolgentesi secondo il tipo normale. Infatti nei punti sopra descritti io ho potuto — sebbene molto raramente — osservare non solo dei veri e propri doppi astri, ma dei doppi gomitoli con la segmentazione completa del protoplama, ciò che non poteva lasciar dubbio sull' interpretazione dell' avvenuto movimento nucleare quale processo che aveva condotto ad una vera e propria moltiplicazione cellulare.

Secondo l'Oertel il destino ulteriore dei focolai necrobiotici sarebbe il seguente: i frammenti nucleari, le zolle e i granuli colorabili divengono sempre più rari e infine scompaiono del tutto in una massa finamente granulare e simile a detrito completamente incolorabile coi colori nucleari, in cui si è trasformato sostanza nucleare e protoplasma: questa sostanza poi subisce ulteriori trasformazioni chimiche: in conseguenza della essudazione che si fa dai vasi, si vanno formando in questa massa amorfa, finamente granulare, delle figure di coagulazione, una disposizione racemosa o reticolare come è propria dei coaguli di fibrina, e poi questi filamenti, perdendo il loro aspetto granuloso, si fanno splendenti e rassomigliamo completamente a sostanza ialina.

Il prodotto della coagulazione sarebbe, secondo l' Oertel, una sostanza simile alla fibrina, ma non identica ad essa e avrebbe la sua origine da una reazione chimica simile a quella che dà per prodotto la vera fibrina, svolgentesi tra gli albuminoidi del detrito cellulare da un lato e il plasma sanguigno, profondamente modificato nelle sue proprietà per effetto dell' infezione difterica, dall' altro.

Invece il prodotto finale, di aspetto ialino, sarebbe una vera e propria sostanza ialina che di questa avrebbe i caratteri principali, quali sono stati fissati da v. Recklinghausen.

Di fronte a questi dati dell'Oertel io ho creduto interessante, valendomi di tutti i perfezionamenti della tennica istologica moderna, sottoporre il materiale da me raccolto ad una ricerca metodica della fibrina e della sostanza ialina.

Per quel che riguarda la fibrina, soltanto in 4 casi ho potuto nettamente constatarne la presenza nell'interno dei follicoli: questa però non esisteva in tutti ma solo in alcuni e si presentava sotto forma di delicati filamenti, ora isolati, ora riuniti a piccoli gruppi e situati il più di solito nel limite tra l'area centrale e l'alone periferico: in qualche follicolo però ho visto dei filamenti di fibrina anche al centro dell'area chiara, come anche in alcuni alla periferia del follicolo. I follicoli però nei quali ho trovato della fibrina appartengono tutti a milze che sono ben lungi dal presentare alterazioni regressive molto spiccate, anzi in nessuna di esse si osservano fatti necrobiotici neppure in forma di granuli cromatici sparsi tra gli elementi del follicolo. Avendo io d'altra parte in ben 23 casi sui 60 studiati ritrovati fatti di più o meno avanzata cariolisi nei follicoli malpighiani, e dalla diversa intensità con cui questi fatti nei casi singoli si sono manifestati avendo tutta ragione di ritenere che siano occorsi alla mia osservazione se non tutti almeno i principali stadii per i quali passa nelle sue metamorfosi chimiche il focolaio di necrobiosi, la mancanza costante della fibrina in questo, credo mi dia diritto di affermare che questa sostanza, tale quale si rivela per le reazioni colorative oggidì meglio note nella scienza, non si forma mai durante l'evoluzione delle manifestazioni necrobiotiche de' follicoli malpighiani.

Incomparabilmente più frequenti della presenza di fibrina sono nei follicoli i fatti di degenerazione ialina. Questa degenerazione può colpire parti differenti del follicolo e cioè ora le grosse fibrille che ne costituiscono la guaina, ora il fino reticolo adenoide del follicolo, ora gli elementi cellulari di essa, ora finalmente i vasi.

La degenerazione della guaina si nota con molta frequenza; di rado però è completa lungo tutta la periferia del follicolo: più di sovente prende singole porzioni che spiccano molto nettamente nei preparati per la loro intensa colorazione rossa, in raffronto del colorito giallognolo che prendono le parti della guaina non degenerate. Questa forma di degenerazione l'ho notata più frequente in follicoli a infiltrazione uniforme che non negli altri.

La degenerazione del reticolo adenoide è invece molto rara ad osservarsi: qualche fibrilla degenerata si riscontra non di rado, ma una vera degenerazione diffusa del reticolo stesso l'ho vista solo in due casi e limitata ad alcuni follicoli: si trattava di follicoli a zona chiara centrale molto manifesta e in questa si vedeva un fino ed elegante reticolo intensamente tinto in rosso dalla fuchsina: in uno solo di questi casi si osservavano nel follicolo fatti manifesti, per quanto non soverchiamente diffusi, di frammentazione nucleare: nell'altro caso questi fatti mancavano completamente.

L'elemento però che di gran lunga è il più frequentemente colpito dalla degenerazione ialina è l'elemento cellulare: si tratta sempre di cellule situate verso il centro del follicolo e più di sovente di quelle grosse cellule ad aspetto epitelioide: la degenerazione ialina trasforma queste cellule in blocchi uniformi più o meno intensamente tinti in rosso: il nucleo manca quasi sempre: ma in qualche caso si vedono ancora nettamente i contorni, per quanto non colorati come negli elementi normali. Queste cellule degenerate, ora si trovano sparse tra quelle d'aspetto normale, ora riunite in piccoli gruppi verso il centro dell'area chiara. Non ne ho osservate che rarissimamente in follicoli uniformemente infiltrati e si trattava sempre di singoli elementi sparsi tra le cellule che costituiscono l'infiltrazione, elementi che per i loro caratteri, specie per il loro volume somigliavano molto alle cellule proprie del follicolo, forse talvolta a cellule epitelioidi in esso contenute, mai ai leucociti che lo infiltrano. La degenerazione ialina delle cellule l'ho riscontrata tanto in follicoli senza fatti di cariolisi, quanto in follicoli in cui questi fatti erano più o meno spiccati: nei focolai necrobiotici è eccezionale non ritrovarne, specie alla loro periferia, ma nell'interno di questi focolai è più facile incontrarsi in altri prodotti della degenerazione ialina, rappresentati da grosse zolle informi, nelle quali non è possibile più riconoscere alcuna costituzione cellulare, zolle che manifestamente risultano dall'intima fusione di molti elementi colpiti dalla degenerazione.

I vasi finalmente del follicolo sono ben di frequente sede

di questa degenerazione: si tratta sempre di capillari, e questi si presentano con le loro pareti più o meno ingrossate, di aspetto omogeno, irregolari di spessore, che si tingono assai intensamente colla fuchsina del liquido colorante. Secondo la direzione nella quale sono interessati dal taglio si presentano ora in forma di anelli più o meno completi, ora di strie di varia lunghezza, aventi al centro una fessura più o meno regolarmente ovalare. In genere il lume di questi vasi è fortemente ristretto fino a scomparire del tutto ed in queste condizioni non è facile distinguerli sempre da elementi degenerati o da masse ialine di fusione di varii elementi tra loro.

Con molta evidenza invece si riconoscono questi capillari nei casi in cui esista una forte iperemia del follicolo: allora nel loro lume si ritrovano in maggiore o minore quantità dei globuli rossi ed ogni scambio con altri elementi è impossibile.

L'ultimo elemento del follicolo che merita di fermare la nostra attenzione è rappresentato dai vasi. All'infuori dei fatti degenerativi sopra descritti ne' capillari follicolari non ho riscontrato mai alterazioni degne di nota: nel massimo numero dei casi anzi questi capillari non sono nettamente visibili sulla sezione, confondendosi le loro pareti col resto degli elementi, che strettamente si stipano entro il follicolo: ciò rende anche molto malagevole rendersi esatto conto dello stato delle cellule endoteliali di rivestimento, nelle quali — nei pochi casi in cui ho potuto osservarle con nettezza — non ho mai visto lesioni degne di speciale menzione. Questa poca appariscenza dei capillari è intimamente legata al fatto che il più di sovente il sangue scarseggia molto entro i follicoli e ciò anche quando nella polpa esso si trova in grande abbondanza. Vi sono però casi che fanno eccezione a questa regola e nei quali i capillari sanguigni del follicolo si mostrano più o meno spiccatamente dilatati e ripieni di sangue; sono questi i casi nei quali anche nella polpa il sangue è abbondantissimo.

Condizione ancora più rara è di vedere entro i follicoli vere e proprie emorragie: non ostante alcune volte si osservano, ma sono sempre limitate, puntiformi mai estese a tutto il follicolo; inutile dire che la presenza di emorragie coesiste

sempre con una iperemia spiccatissima dei capillari follicolari. L'emorragia è il più di sovente verso il centro del follicolo, qualche volta nella zona di confine tra area chiara e alone periferico. Su 60 casi io l'ho riscontrata appena in 4 o 5 e si è sempre trattato di emorragie limitate a qualche follicolo, mai estese a tutti quanti; la loro presenza o assenza è perfettamente indipendente dai fatti morbosi che si svolgono negli elementi del follicolo ed è in unico rapporto colla quantità del sangue che irrora la milza; forse sono in più intima relazione con lo stato delle pareti dei capillari, per quanto però di fronte alla frequenza della degenerazione ialina di queste pareti, esse siano relativamente molto rare; d'altra parte però è mestieri notare che, in quei casi in cui furono trovate emorragie, esisteva una degenerazione ialina assai spiccata di queste pareti. È facile del resto comprendere come i due fattori, intensa iperemia e degenerazione delle pareti dei capillari sommino la loro influenza per render più facile la produzione della emorragia.

Le arteriole follicolari mi han presentato pochissimi fatti degni di nota. Mai ho visto un'alterazione più o meno spiccata del loro endotelio; le cellule di questo rivestimento l'ho trovate sempre con caratteri normali, non rigonfie, non desquamate, non presentanti nel nucleo fatti capaci di far supporre una necrosi neppure incipiente del medesimo. Nelle pareti arteriose non ho mai riscontrato segni di degenerazione ialina: l'unico fatto che qualche volta ha fermato la mia attenzione è stata una leggera infiltrazione parvicellulare di esse, infiltrazione però contenuta sempre entro limiti molto modesti e limitata alla presenza di qualche leucocito, specie nello spessore della tunica media: non so se questi fatti meritino neppure il nome di vera arterite. Del resto ripeto che anche questa alterazione l'ho riscontrata molto raramente.

Polpa splenica. — Di fronte alla frequenza, alla varietà e spesso alla intensità delle lesioni follicolari nella milza dei difterici, le alterazioni della polpa passano completamente in seconda linea. Il contenuto sanguigno di essa presenta grandi variabilità. In genere è piuttosto abbondante, come anche è

stato notato da altri osservatori: il sangue riempie e distende soprattutto quel sistema di piccole vene, che alcuni istologi chiamano lacune venose della polpa. In molti casi la ricchezza sanguigna è uniforme in tutta la polpa; molto spesso però si nota un alternarsi di isole di parenchima nelle quali la quantità del sangue mostra delle oscillazioni grandissime; così è che accanto a punti in cui è abbondantissimo, se ne trovano altri nei quali scarseggia fino a mancare del tutto. Contrariamente al reperto dell'Oertel, che ha trovato comunissime le emorragie sottocapsulari e parenchimali, io ho riscontrato e le une e le altre molto raramente e sempre a forma di piccoli focolai rilevabili spesso soltanto coll'esame microscopico.

Non infrequentemente i grossi vasi arteriosi sono più o meno pieni di sangue e in questo sangue spesso ho notato una abbondanza tutta speciale di leucociti; anche nel sangue delle piccole vene, meglio ancora in quello contenuto nei grossi tronchi venosi, si poteva allora con un esame accurato rilevare questa speciale abbondanza dei leucociti: ma quivi per la difficoltà di delimitare sul resto della polpa le cavità vasali il fatto riusciva meno evidente.

La polpa splenica vera e propria presenta molto spesso una ricchezza cellulare ben manifesta: ma il fatto è lungi dall'essere un reperto costante: in alcuni casi anzi la polpa spiccava per la sua povertà in elementi cellulari, tanto che talora su larghi tratti nei cordoni splenici era nettamente visibile il fino reticolo linfatico. Nel suo grado più spiccato questo fatto l'ho notato in alcuni casi, nei quali anche i follicoli non presentavano pressochè alterazioni di sorta: quivi anche il sangue era molto scarseggiante, ciò che serviva a dar sempre maggior risalto alla povertà cellulare della polpa: ma anche in casi con alterazioni follicolari evidenti e di alto grado ho non raramente incontrato la polpa piuttosto povera in elementi cellulari. Anche nelle cellule della polpa come in quelle dei follicoli si notano assai spesso delle mitosi: esse però sono in genere poco abbondanti: soltanto in pochi casi esse erano numerose e questi casi sono quelli nei quali tali fenomeni di movimento nucleare erano molto spiccati anche nei follicoli malpighiani.

Molto di frequente si osserva una infiltrazione parvicellulare spiccatissima delle guaine linfatiche che accompagnano i rami arteriosi; questi accumuli cellulari sono spesso evidentissimi a livello delle biforcazioni vasali: essi raggiungono spesso un volume tale da esser perfettamente visibili ad occhio nudo, e quei tratti allungati, biancastri che ho detto notarsi spesso all'esame macroscopico nei tagli del parenchima splenico, corrispondono appunto alla sezione di questi focolai di infiltrazione lungo le guaine arteriose.

Gli elementi che costituiscono l'infiltramento sono leucociti mononucleari che spiccano vivamente nelle sezioni colorate per l'intensità con cui assumono le sostanze coloranti nucleari. In mezzo a questa zona di infiltrazione raramente si osservano degli elementi in mitosi, come anche con rarità forse maggiore si notano fatti di frammentazione nucleare: pure qualche volta de' piccolissimi focolai di frammentazione li ho potuti osservare anche in questi punti e ciò ne' casi in cui questi stessi fatti erano spiccatissimi entro i follicoli. Nella polpa si osservano talvolta degli elementi, il cui nucleo presenta qualcuna di quelle modificazioni che sono da interpretarsi come fatti di cariolisi; si tratta però sempre nelle mie osservazioni di elementi isolati, mai di raggruppamenti in focolai, più o meno estesi, come quelli che sembra aver frequentemente osservato l'Oertel.

Invece in quasi tutti i casi — ma in casi singoli abbondantissimi — ho trovato nella polpa dei blocchi più o meno grossi, senza forma determinata, omogenei, splendenti, che si tingono fortemente con i colori nucleari e che danno l'impressione come di ammassi di sostanza cromatica resultante dalla fusione di molti frammenti tra loro: per brevità di linguaggio designo queste formazioni col nome di *blocchi cromatici*. La loro sede è il più di frequente entro le maglie del reticolo linfatico, più di rado entro vasi venosi: qualche volta, ma non sempre, si osservano più numerosi nelle vicinanze immediate de' follicoli, di quello che non lo siano altrove.

Quasi sempre questi blocchi si presentano nudi, cioè non circondati da alone protoplasmatico: solo in rari casi e sempre nei più piccoli di essi si può, osservando con molta attenzione,

riconoscere attorno al blocco cromatico una sottile striscia di protoplasma il più di sovente incompleta.

La grandezza de' blocchi è molto variabile: da quelli piccoli come un nucleo di leucocita si passa per gradazioni ad ammassi cromatici del volume presso a poco del nucleo di uno di quegli elementi, che si riscontrano così facilmente nel midollo osseo e descritti da Bizzozero col nome di cellule col nucleo centrale in gemmazione. Altrettanto svariata è la forma: ora sono rotondeggianti, più spesso allungati, con irregolarità nel contorno, talvolta foggiati stranamente a bisaccia, a biscotto, a grappolo, a rosetta e via dicendo. Solo i più piccoli si presentano costituiti da una sostanza omogenea, che con grande intensità assume i colori nucleari: quelli un poco più grossi presentano sempre delle linee scure, che ne rompono l'uniformità e danno impressione come se si trattasse di fenditure o linee di frattura che si sono prodotte in una massa primitivamente omogenea. Mi sono dato cura di studiare attentamente le modalità morfologiche di questi blocchi cromatici per giungere a chiarirne la genesi: in questa ricerca mi ha molto aiutato lo studio che di questi stessi blocchi ho potuto fare nel fegato, dove pure si riscontrano e dove, per le condizioni del tessuto, si prestano molto meglio ad esser diligentemente studiati in tutte le loro particolarità. Questo studio mi ha condotto alla conclusione essere detti blocchi il prodotto ultimo dell'alterazione che subisce la sostanza cromatica dei leucociti. Questa alterazione comincia colla trasformazione del nucleo in una massa d'aspetto omogeneo, di forma rotondeggiante, che assume con un'intensità tutta speciale le sostanze coloranti nucleari: diversi leucociti presentanti alterazioni nucleari di questo genere, venuti a contatto, si fondono in piccoli ammassi, rappresentati da una scarsissima massa protoplasmatica, spesso malagevole a riconoscersi, resultato della fusione delle singole masse protoplasmatiche dei leucociti e contenente nel suo interno i nuclei alterati, appartenenti ai leucociti stessi: questi nuclei, pur essendo strettamente vicini gli uni agli altri, mantengono ancora la loro individualità e a seconda del modo come si dispongono ne resultano forme variate a rosetta, a

grappolo, a rosario e via dicendo. Prontamente la massa protoplasmatica scompare del tutto e questi cumuli nucleari restano liberi per formare i blocchi cromatici quali si riscontrano nella milza di difterici. Giunti a questo punto, i blocchi possono crescere ulteriormente per l'apposizione di nuovi nuclei alterati alla massa primitiva: così si spiegano quelle figure rappresentate da un ammasso cromatico voluminoso, di forma molto variata, presentante qualche fessura nella sua massa e al quale stanno come accollate delle piccole sferule omogenee, splendenti, di sostanza cromatica intensamente tinta, oppure ad esso si uniscono per mezzo di filamenti più o meno lunghi. Le fenditure che si osservano nei blocchi cromatici un po'grossi stanno a rappresentare le linee di fusione de' varii frammenti nucleari da cui prende origine la massa stessa. Nella milza — data la grande ricchezza in elementi cellulari — non è facile seguire con sicurezza tutte queste fasi evolutive del blocco cromatico, ciò che invece avviene molto facilmente nel fegato, come ho già sopra accennato.

Come si vede, questi blocchi non sono che il resultato di una speciale alterazione della sostanza cromatica dei nuclei dei leucociti, alterazione che in ultima analisi rappresenta una forma di necrosi o di regressione da cui è colpito l'elemento cellulare, che in tal maniera finisce per distruggersi.

Rarissimamente di questi blocchi se ne osservano entro i follicoli malpighiani: pure in qualche caso anche in essi ne ho osservato qualcuno. Per quanto essi siano in genere assai abbondanti nelle milze, in cui sono molto spiccati nei follicoli i fenomeni di cariolisi e di necrobiosi, tuttavia un rapporto esatto di proporzionalità tra questi due fatti non esiste, poichè ho spesso notato abbondare nella polpa splenica i blocchi cromatici senza che i follicoli presentassero traccie di alterazioni regressive.

Nella polpa splenica si trova qualche volta del pigmento ocraceo in variabili quantità, ma il reperto ne è tutt'altro che frequente, tanto vero che su 60 casi l'ho appena riscontrato in 3 milze.

Questo pigmento ora è più o meno diffusamente sparso nel

tessuto della polpa, ora invece è prevalentemente raccolto in cumuli o focolai di varie dimensioni: molto spesso il pigmento, in granuli finissimi, è contenuto entro il protoplasma di cellule pigmentifere, ma se ne trova anche in quantità libero o formante dei granuli più o meno grossi, di forma più o meno irregolare. La rarità con cui ho incontrato questo pigmento, credo legittimi la supposizione che esso abbia poco o nulla che fare con le alterazioni determinate nella milza dell'infezione difterica e rappresenti più che altro un reperto occasionale.

La ricerca della fibrina nella polpa splenica è riuscita quasi sempre negativa: solo in un caso, nel quale d'altra parte le alterazioni tanto della polpa quanto dei follicoli erano pochissimo accentuate, si vedevano filamenti di fibrina piuttosto abbondanti sparsi per tutto il parenchima splenico, molto rari nei follicoli, più abbondanti nella polpa, abbondantissimi nei vasi, nei quali formavano spesso, specie nei capillari e nelle piccole vene, veri trombi fibrinosi. All'infuori di questo caso non ho ritrovato fibrina nella polpa in nessun altro: solo in qualcuno esistevano qua e là entro i vasi, specie nelle vene, alcuni scarsi filamenti fibrinosi.

Anche la degenerazione ialina è rarissima ad incontrarsi nella polpa splenica: se si fa astrazione della degenerazione del reticolo nella vicinanza più immediata dei follicoli malpighiani, come a proposito di questi è stato già notato, si può dire che quasi mai s'incontra questa degenerazione nella polpa splenica: in un sol caso ho visto qualche fibrilla del reticolo proprio della polpa, a distanza dai follicoli malpighiani, colpita da questa degenerazione: si trattava però di fatti molto limitati, di fibrille uniche o di piccoli gruppi di esse. Le pareti dei capillari non le ho mai incontrate in preda a questa degenerazione, e tanto meno poi gli elementi cellulari.

Giunti così alla fine della descrizione delle alterazioni istologiche da me riscontrate nelle milze dei difterici, riassumiamo in brevi parole i fatti principali osservati, sia per metterli in rapporto con quanto hanno trovato altri Autori, sia per discuterne il valore e la significazione di fronte all' infezione che le ha determinate.

Nella milza dei difterici io ho riscontrato lesioni della polpa e lesioni degli apparati follicolari. Queste ultime sono di gran lunga prevalenti per frequenza e per intensità: esse sono di varia natura e nelle loro linee principali si possono così riassumere. Il follicolo presenta quasi sempre un rigonfiamento più o meno spiccato, dovuto in massima parte ad una accentuata iperplasia cellulare e soprattutto ad un' infiltrazione parvicellulare tanto dal follicolo vero e proprio quanto e soprattutto dalla polpa splenica che immediatamente lo circonda: con molta frequenza si riscontrano nelle parti centrali del follicolo stesso grosse cellule, a nucleo poco o punto colorabile, a forma poligonale, con protoplasma più o meno finamente granuloso, cellule che rassomigliano completamente gli elementi epiteliali: il follicolo malpighiano presenta talvolta un edema localizzato, che fortemente contribuisce a determinarne lo spiccato aumento di volume, edema che può esplicarsi sotto tre aspetti differenti, essere cioè uniforme di tutta la massa follicolare, oppure essere limitato ora al centro ora invece alla periferia del follicolo. I vasi follicolari sono quasi sempre scarsamente irrorati dal sangue: è raro trovarli congesti, più raro è osservare delle vere e proprie emorragie entro il follicolo.

Negli elementi proprii del follicolo si osservano qualche volta dei movimenti nucleari molto spiccati, che si svolgono secondo il tipo della cariocinesi normale e che conducono ad un aumento reale degli elementi cellulari stessi: incomparabilmente più frequenti però di questi fatti di indole progressiva, sono quelli di natura prettamente regressiva, consistenti in fenomeni di frammentazione nucleare e di necrosi degli elementi, che conducono alla formazione, entro il follicolo malpighiano, di focolai necrobiotici più o meno estesi, rappresentati da un ammasso informe protoplasmatico, fittamente cosparso di frammenti nucleari di volume e conformazione variatissimi, i quali assumono con grande intensità le sostanze coloranti dei nuclei. Talvolta, ma non con molta frequenza, all'intorno di questi focolai, e spesso anche a distanza di essi, tra gli elementi integri del follicolo, s' incontrano grosse cellule che hanno inglobato nel loro protoplasma un numero grandissimo di queste granu-

lazioni cromatiche e le stanno allontanando dal focolaio morboso. Molto rara è la presenza della fibrina entro i follicoli malpighiani ed essa non sta in alcun rapporto nè con la presenza dei focolai necrobiotici, nè con le fasi evolutive di essi.

Invece i fatti di degenerazione ialina s'incontrano molto frequentemente e consistono ora in una degenerazione del reticolo che circonda immediatamente il follicolo, ora — sebbene molto più raramente — in una degenerazione del reticolo vero e proprio del follicolo malpighiano, ora in una degenerazione degli elementi cellulari, specie di quelli contenuti entro focolai necrobiotici, ora in una degenerazione delle pareti de'capillari, ora infine nella formazione di grosse masse ialine contenute dentro i focolai predetti e che verosimilmente resultano dalla fusione di molti elementi colpiti dalla degenerazione predetta.

Nella polpa splenica come alterazioni principali si incontrano: una iperplasia cellulare più o meno spiccata e prevalentemente accentuata intorno ai follicoli e lungo le guaine arteriose: un'irrorazione sanguigna variabilissima per intensità, che può giungere talvolta fino al grado di intensa iperemia con formazione di piccole emorragie parenchimali: presenza in quantità variabile tra gli elementi della polpa di blocchi cromatici, variamente conformati e di vario volume i quali rappresentano il resultato ultimo di una profonda alterazione che colpisce il nucleo dei leucociti.

In quasi tutti i casi si trovano nella polpa elementi in fase cariocinetica: essi però son di solito scarsi per numero: abbondano solo quando anche nei follicoli i movimenti nucleari sono molto attivi. Veri focolai necrobiotici quali si ritrovano con tanta frequenza nei corpuscoli di Malpighi non si riscontrano mai nella polpa: in questa si osservano soltanto singoli elementi colpiti da processo regressivo e il cui nucleo presenta alterazioni varie: ora è in via di frammentazione, ora più di frequente si è trasformato in una massa omogenea, che assume più o meno intensamente i colori nucleari e che prende svariatissime conformazioni, a semiluna, a biscotto, a bisaccia e via dicendo. Raro molto è trovare del pigmento ocraceo nella polpa splenica: esso di solito è a piccoli focolai e ora libero, ora con-

tenuto entro cellule pigmentifere. Di fibrina non se ne trova che rarissimamente qualche filamento tra gli elementi della polpa: un po' più frequente è nei vasi. Altrettanto rara è pure la degenerazione ialina, che colpisce soltanto il reticolo, mai le pareti dei vasi o gli elementi cellulari.

Queste, in breve riassunte, le alterazioni principali da me riscontrate nella milza dei difterici. Se si mettono in confronto con quelle descritte dal Bizzozero e dall' Oertel, ne emerge subito un fatto importantissimo, sul quale credo opportuno insistere fin da ora, e cioè che mentre io ho ritrovato tutte o quasi tutte le alterazioni descritte da questi Autori, ne ho poi osservate altre, sulle quali gli Autori precitati mantengono il più assoluto silenzio. Queste — che rappresentano il contributo nuovo che i miei studii portano all' istologia patologica delle lesioni spleniche nella difterite — sono principalmente: l' esistenza di un edema follicolare esplicantesi nelle varie modalità sopra descritte; la constatazione di movimenti nucleari svolgentisi secondo il tipo delle cariocinesi negli elementi della polpa e soprattutto dei follicoli malpighiani; la mancanza presso che completa di fibrina entro i follicoli stessi e nelle maglie della polpa e specialmente la mancanza di un rapporto qualsiasi tra l' esistenza della fibrina e quella dei focolai necrobiotici nei follicoli; la constatazione di una degenerazione ialina molto diffusa entro i corpuscoli di Malpighi, la quale colpisce di preferenza il reticolo che circonda il follicolo stesso, gli elementi cellulari e le pareti dei vasi capillari.

Cadrebbe forse adesso opportuno di fronte a questo reperto patologico cercare di interpretare il meccanismo d'azione delle tossine difteriche per cui queste lesioni si vengono determinando: ritengo però miglior consiglio soffermarmi su questo punto interessante di fisiopatologia dopo che avrò descritto le lesioni delle glandule linfatiche e del fegato, in modo che i fatti possano essere assisi sulla base di una più larga osservazione e presentino perciò il carattere di più lata generalizzazione.

Quello che intanto posso fin da questo momento affermare si è, che non esiste nessuna intima relazione tra le modalità

delle alterazioni istologiche riscontrate nei varii casi e la durata della malattia. Non di tutti, ma di un gran numero dei casi da me raccolti, oltre il verbale di autopsia, posseggo un breve cenno della storia clinica, che debbo alla squisita gentilezza dei Professori G. Mya, direttore della Clinica pediatrica di Firenze e prof. Celoni, medico primario dello Spedale di Santa Maria Nuova, ai quali colgo l'occasione di esprimere per la loro cortesia pubblicamente i miei più sentiti ringraziamenti. Da questi cenni clinici è facile rilevare come di fronte a lesioni disparatissime stia spesso una durata presso che uguale di malattia e viceversa, come lesioni spleniche quasi identiche si ritrovino in casi che hanno avuto un decorso oltremodo variato quanto a durata. Lo stesso dicasi per quel che riguarda l'estensione del processo morboso locale, la sua intensità, la presenza o mancanza di complicanze polmonali. Tutto ciò, come meglio avrò luogo di illustrare in seguito, dimostra chiaramente che la profondità delle lesioni organiche a distanza nell'infezione difterica — e nel caso speciale delle lesioni spleniche — è più che altro in intimo rapporto colla intensità della infezione o meglio della intossicazione.

Un altro punto che meriterebbe larga discussione sarebbe quello di vedere se le lesioni spleniche riscontrate nella difterite sono tutte o in parte appannaggio proprio di questa infezione, ovvero se esse si riscontrano altresì in grado più o meno spiccato in altre malattie infettive. A questo fare però occorrerebbe una conoscenza esatta delle lesioni che le varie infezioni determinano nell'organo splenico, e questo appunto è quello che nello stato attuale della scienza fa presso che completamente difetto: la istologia patologica della milza è infatti uno dei capitoli meno completi dell'anatomia patologica e uno de' campi più largamente aperti alla industria degli osservatori.

Troppo lungi mi porterebbe — senza poi un utile diretto molto spiccato per l'argomento che ci occupa — riassumere anche brevemente quello che è stato finora pubblicato a proposito delle alterazioni spleniche nelle malattie da infezione. In gran parte le nostre conoscenze scientifiche sull'argomento sono

riassunte nel mio lavoro « Sulla tumefazione acuta della milza nelle malattie da infezione » fatto in collaborazione col prof. Martinotti, dove il lettore potrà trovare tutto quello che riflette l'argomento stesso fino all'epoca della pubblicazione del lavoro (1890). Dei lavori comparsi in seguito mi limito a dare in calce l'elenco di quelli giunti a mia conoscenza risparmiandomi di farne qui un riassunto e limitandomi alla constatazione generale — la sola che può interessarci — che cioè le alterazioni morbose riscontrate in varie infezioni nell'organo splenico in poco o punto si rassomigliano a quelle che io — e prima di me Bizzozero o Oertel — ho trovato nello stesso organo durante l'infezione difterica.

Amo meglio — appunto perchè si tratta di osservazione personale e di osservazione fatta nell'intento preciso di mettere i fatti morbosi riscontrati in confronto con quelli rilevati nelle milze di difterici — amo meglio, dicevo, riassumere a larghi tratti quello che io ho potuto studiare nella milza di alcune infezioni acute specialmente la pneumonica, la morbillosa e la tifica, le sole a proposito delle quali abbia avuto occasione di raccogliere un materiale un po' abbondante.

Dell'infezione pneumonica ho studiato 14 casi, scegliendo a preferenza le pneumoniti a decorso normale, svoltesi su larga estensione di parenchima, prese a varii periodi della epatizzazione e che avevano colpito soggetti giovani, spesso adolescenti, in qualche raro caso bambini. Premetto che non è affatto nella mia intenzione di tracciare sia pure a larghi tratti un quadro completo delle lesioni istologiche della milza nell'infezione in discorso: a ciò fare occorrerebbe più abbondante materiale di quello su cui ho potuto portare io la mia osservazione e soprattutto uno studio più minuto e particolareggiato dei fatti morbosi offerti dall'organo splenico: mi limito a constatare alcune particolarità principali per metterle in raffronto con quelle riscontrate nella milza dei difterici.

I fatti che più colpiscono nelle milze degli pneumonici sono la grande abbondanza del sangue e la relativa ricchezza della polpa in elementi cellulari. Il sangue talvolta abbonda uniformemente in tutto il parenchima, altre volte ad isole qua

e là e tra queste restano dei tratti di polpa che contengono relativamente poco sangue. Frequenti assai sono anche le emorragie interstiziali, di solito molto limitate, puntiformi: rari sono i casi in cui invece il sangue scarseggia nella polpa splenica. In questa si trovano sempre abbondanti gli elementi cellulari. Le guaine linfatiche che accompagnano i rami arteriosi maggiori presentano il più di sovente una spiccata infiltrazione parvicellulare; negli elementi della polpa non ho mai visto alterazioni nucleari del genere di quelle che talvolta si notano nella difterite, come pure non ho incontrato — almeno negli esemplari sottoposti all'esame microscopico — forme di movimento nucleare accennanti a processi cariocinetici. I follicoli si comportano molto variamente: spesso non si giunge a ritrovarli nel parenchima o al più se ne vede qualcuno qua e là, piccolo, senza segni di alterazioni morbose. In altri casi invece un buon numero se non tutti i follicoli sono manifestamente rigonfii, mai però nelle proporzioni nelle quali lo sono nelle milze dei difterici: spesso in mezzo ad un gran numero di follicoli normali si trova qua e là qualche follicolo rigonfio. Questi follicoli rigonfi presentano più di sovente una infiltrazione parvicellulare uniforme, qualche volta con questo di particolare che gli elementi situati nella parte centrale del follicolo sono più fittamente stipati tra loro e assumono la sostanza colorante con maggiore intensità onde a piccolo ingrandimento il centro del follicolo appare come una massa più scura: la polpa è di solito per breve tratto infiltrata torno torno al follicolo, ma quest'infiltrazione di rado giunge a costituire un largo alone ad anelli concentrici, come così di sovente si vede nella difterite. Nelle milze dei giovanetti e soprattutto dei bambini si riscontrano spesso dei follicoli con area centrale mista, oppure area centrale chiara: in qualche caso ho potuto in quest'ultima osservare alcune cellule che somigliano gli elementi epitelioidi descritti a proposito delle milze difteriche; mai però ho incontrato nei follicoli, non dirò già focolai necrobiotici nettamente costituiti, ma neppure segni di incipiente frammentazione nucleare: come pure non ho mai notato negli elementi del follicolo fenomeni cariocinetici. Spessissimo i vasi follico-

lari sono dilatati e ripieni di sangue: qualche volta si vedono anche nel follicolo vere e proprie emorragie puntiformi: in nessun caso ho riscontrato un'alterazione follicolare che più o meno lontanamente richiamasse alla mente l'edema, in una qualsiasi delle modalità notate a proposito della milza della difterite.

Più interesse ancora delle lesioni spleniche nell'infezione pneumonica hanno in me destato quelle che accompagnano l'evoluzione del morbillo, e ciò perchè questa infezione si svolge prevalentemente in soggetti aventi presso a poco la medesima età di quelli, ai quali appartenevano le milze da me studiate nella difterite. Malauguratamente i casi di morbillo che ho potuto raccogliere non sono molti, sommando appena al numero di 7: credo però che siano ad ogni modo sufficienti per potersi rendere in maniera grossolana conto esatto delle lesioni più spiccate che occasionalmente possono riscontrarsi nella milza nel decorso di questo esantema.

La quantità del sangue contenuto nella polpa è molto variabile, come succede nella difterite: ora scarseggia molto, tanto da poter dire l'organo assolutamente anemico: più spesso però è in quantità abbondante e distende fortemente le lacune venose della polpa: di emorragie interstiziali però non ne ho mai osservate.

In genere il tessuto della polpa non è molto ricco in elementi cellulari, soprattutto quando è irrorato da molto sangue: rare molto si osservano altresì in questi elementi le mitosi: eccezionali sono anche le alterazioni del nucleo, specie la frammentazione, per quanto talune volte si trovi qualche granulo cromatico sparso tra elementi perfettamente integri della polpa. Del pari si trovano molto di frequente dei blocchi cromatici, sempre però in quantità di gran lunga inferiore a quella con cui s'incontrano nella milza dei difterici.

I follicoli non sempre sono nettamente visibili ad occhio nudo nelle sezioni fresche del parenchima: in qualche caso all'esame microscopico tutti i follicoli si presentano manifestamente rigonfi, in qualche altro il rigonfiamento è solo apprezzabile in follicoli singoli: questo rigonfiamento però non

raggiunge mai quelle forti proporzioni che si notano di solito nella difterite. I follicoli rigonfi presentano di solito un'infiltrazione uniforme di piccoli elementi rotondi: qualche follicolo però presenta un'area chiara ben manifesta, costituita nella stessa guisa che nella milza dei difterici: in quest'area si trovano anche non raramente alcune cellule d'aspetto epitelioide: mai però ho riscontrato in esso fenomeni di frammentazione nucleare e tanto meno poi veri focolai necrobiotici: qualche volta vi ho invece trovato delle mitosi, che si osservano altresì nei follicoli a infiltrazione uniforme. I limiti del follicolo sulla polpa sono qualche volta ben spiccati, il più di sovente però la polpa presentasi per più o meno largo tratto infiltrata torno torno al follicolo: questo in qualche raro caso può presentare, nella sua zona periferica, un accenno alla formazione del doppio anello.

Lo studio che ho potuto fare delle lesioni della milza nella febbre tifoide è molto incompleto, poichè il numero dei casi che ho potuto raccogliere è troppo esiguo per potersi fare un concetto anche lontanamente esatto delle modificazioni cui può andare incontro quest'organo in un'infezione come questa, che si caratterizza per la lunga durata e per i numerosi accidenti secondarii che variamente ne complicano e ne modificano il decorso. I quattro casi, dai quali ho potuto raccogliere materiale adatto per queste osservazioni, appartengono tutti clinicamente al periodo di stato della malattia, anatomicamente al periodo dell'ulcerazioni intestinali. I fatti principali da me notati sono i seguenti:

La quantità del sangue è variabile: in un caso era abbondantissimo in tutta la polpa e formava numerose emorragie, in un altro abbondava in singoli distretti, negli altri due era piuttosto scarso per quanto in uno di essi vi fossero qua e là piccole emorragie puntiformi. La polpa è in genere modicamente ricca in elementi cellulari: in questi però non si vedono nè movimenti nucleari, nè alterazioni regressive esplicantesi nella maniera con cui si ritrovano nelle milze difteriche. In due casi quello che maggiormente colpiva nella polpa era la grande abbondanza in essa di cellule aventi l'aspetto di pic-

cole cellule epitelioidi: avevano forma ora globosa, ora poliedrica, protoplasma relativamente al nucleo abbondante, fortemente granuloso: il nucleo era piccolo, rotondo, centrale, assai ricco in sostanza cromatica: queste cellule giacevano nelle maglie della polpa ora appoggiate ai delicati filamenti del reticolo, ora libere negli spazii dall'incrociarsi di questi ultimi delimitati: talvolta si vedevano riempire da sole tutta quanta una maglia splenica. Altro fatto pure notato in due casi è la grande abbondanza di pigmento ocraceo in tutta la polpa, pigmento a granuli di varia grandezza, il più di sovente libero, qualche volta contenuto nel protoplasma di cellule pigmentifere.

I follicoli mi sono apparsi quasi sempre inalterati e poco facilmente distinguibili sulla polpa: solo talvolta si vede qualche follicolo un po' grosso, avente l'aspetto di infiltrazione parvicellulare uniforme.

Di altre infezioni, specie di quelle che più frequentemente s'incontrano nell'infanzia, non ho avuto occasione di raccogliere materiale di studio: soltanto potei esaminare la milza in tre casi di broncopneumonite primitiva, decorsa molto rapidamente e in questi, come fatti principali trovai: sangue variabile per quantità, in prevalenza piuttosto scarseggiante, ricchezza assai spiccata della polpa in elementi cellulari: follicoli di solito poco evidenti, qualcuno però rigonfio e presentantesi ora sotto l'aspetto di infiltrazione uniforme ora sotto quello di area chiara centrale ben manifesta, senza però cellule epitelioidi: le mitosi tanto nella polpa che nei follicoli sono scarse, in qualche caso mancanti affatto: non si notano in alcun punto fatti di frammentazione nucleare.

Da questa sommaria descrizione delle alterazioni da me riscontrate nella milza in casi di pneumonite, morbillo, febbre tifoide e broncopneumonite primitiva, chiaro emerge — senza bisogno di insistere nei singoli particolari — come tra esse e quelle che si ritrovano nella milza di difterici non esista relazione alcuna, ciò che porterebbe a riguardare queste ultime come realmente caratteristiche dell'infezione determinata dal bacillo di Löffler. Su di un materiale di osservazione così limitato io non oso però fondare delle conclusioni definitive a questo pro-

posito, tanto più che in certe altre infezioni sembra che realmente si ritrovino — sia pure più o meno variamente modificati — alcuni dei fatti morbosi che più sembrano tipici dell'infezione difterica. Così ad esempio nella febbre ricorrente, il Nikiforoff (19) trovò nella polpa splenica fatti assai spiccati di frammentazione nucleare accanto a tipiche manifestazioni cariocinetiche e negli apparati follicolari presenza di focolai necrotici miliarici, assai somiglianti ai focolai necrobiotici che con tanta frequenza si ritrovano nei follicoli malpighiani della milza nel corso della difterite; queste lesioni follicolari erano del resto già state viste e descritte nella medesima infezione da altri Autori, come l'Erichsen (20), il Ponfick (21), l'Orth (22). Questo fatto deve renderci molto cauti nello scendere a generalizzazioni troppo affrettate, che studii ulteriori, più accurati e portati su di un materiale più abbondante e più variato, potrebbero poi completamente infirmare. Quello che con sicurezza i miei studii e gli studii degli Autori che in questa via mi hanno preceduto, autorizzano ad affermare si è, che nel decorso dell'infezione difterica si determina nella milza un complesso di alterazioni materiali, le quali costituiscono una lunga catena di fatti morbosi, i cui anelli si ritrovano sempre in numero maggiore o minore in ogni milza di difterico ed imprimono a questa una fisionomia morbosa sufficientemente speciale per poterla con facilità riconoscere all'esame istologico.

Siena, luglio 1895.

BIBLIOGRAFIA

(1) Bizzozero, Beiträge zur pathologischen Anatomie der Diphtheritis. (Mediz. Jahrbücher, II H., 1876.)
—— Croup e Difterite. Torino, 1875.
(2) Oertel, Die Pathogenese der epidemischen Diphtheritis.
(3) Hanot, Note sur les taches blanches du foie infectieux. (Gaz. méd. de Paris, 1893 e Comptes rendues de la Soc. de Biologie, 6 mai 1893.)
(4) Bulloch und Schmorl, Ueber Lymphdrüsenerkrankungen bei epidemischer Diphterie. (Ziegler's Beiträge, vol. 16, Fasc. 2°, 1894.)
(5) Babes, Untersuchungen ueber den Diphtheriebacillus und die experimentelle Diphtherie. (Virchow's Archiv, B. 119, H. 3, 1890.)
—— Lésions de la diphthérie expérimentale de l'homme et des pigeons. (Annales de l'Institut de Pathol. et Baktériol. de Bukarest, 1888-89, 2ᵉ Partie, 1891.)
—— Gewebsveränderungen bei experimenteller Diphtherie, (Verhandl. des X internation. Congresses zu Berlin, II B., III Abth., 1891.)
(6) Welch and Flexner, The histological Changes in experimental Diphtherie. (Johns Hopkin's Hospital Bulletin, 1891, n. 15.)
(7) Dubief et Bruhl, Note sur les altérations des cellules hépatiques dans la diphthérie expérimentale. (Comptes rendues de la Soc. de Biologie, S. IX, T. III, n. 7, 1891.)
(8) Welch, The histological lesions produced by the toxoalbumines of Diphtheria. (Bull. of the Johns Hopkin's Hospital, 1892.)
(9) Abbot and Ghriskey, A contribution to the pathology of experimental Diphtherie with special reference to the appearence of secondary foci in the internal organs. (Bull. of the Johns Hopkin's Hospital, 1893.)
(10) Oertel, Experiment. Untersuch. ueber Diphtheritis. (Deutsch. Archiv f. klin. Med., 1871, Bd. VIII.)
(11) Oertel, Ziemssen's Handbuch, 2 Bd., 1 Th., S. 619.
(12) E. Wagner, Ziemssen's Handbuch, VIII Bd., 1 Hälfte, S. 178.
(13) Buhl, Zeitschrift für Biologie.
(14) Hessling, Untersuchungen ueber die weissen Körperchen der menschlichen Milz, 1842.
(15) Kölliker, Trattato di Istologia. Traduz. ital. Napoli.

(16) Ecker, Wagner's Handwörtherbuch der Physiologie, IV Bd.
(17) Stilling, Fragmente zur Pathologie der Milz. Ueber progressive und regressive Metamorphose der Follikeln (Wirchow's Archiv., Bd. 103, H. 1.)
(18) Billroth, Zeitschr. für wissensch. Zoologie XI.

A proposito della tumefazione acuta della milza e delle sue lesioni nelle malattie infettive, oltre la memoria di

Martinotti e Barbacci, Sulla tumefazione acuta della milza nelle malattie infettive. (Il Morgagni, 1890),

si consultino:

Möller G., Beiträge zur Kenntniss der Histologie der acuten Milzanschwellung. (In. Dissert. Freiburg im Br., 1890.)
Malinin, Die Milz in histologischer, physiologischer und pathologischer Beziehung, in letzerer vorzugsweise bei intermittirenden Fieber und beim Thyphus. (Virchow's Archiv, Bd. 115.)
Botkin Alex., Pathologische Anatomie der Milz bei cruposer Pneumonie. S. Petersbourg, 1892.
Braunan and Cheesman, A study of typhus fever, clinical. pathological. and bacteriol. Medical Record. Juni 1892.
Dubief et Bruhl, Contribution à l'étude anatomo-pathologique et bactériologique du typhus exantématique. (Archives de med. expérim., 1894, n. 2.)
Stiller, Das Verhältniss der Milz zur Cholera. (Berliner mediz. Wochenschr., 1893, n, 8.)
Bignami A., Anatomia patologica della infezione malarica acuta. Roma, 1890.

(19) Nikiforoff, Zur pathologischen Histologie der Milz bei Recurrens. (Ziegler's Beiträge, 12 Bd., 1 Heft, 1892.)
(20) Erichsen, St. Petersburger med. Zeitschr., 1865.
(21) Ponfick, Virchow's Archiv, Bd.
(22) Orth, Handbuch der speciellen pathol. Anatomie.
(23) Kanter, Ueber des Vorkommen von eosinophilen zellen in malignen Lymphom und bei einigen anderen Lymphdrüsenerkrankungen. (Centralbl. f. allg. Path. und path. Anat., Bd. V, 1894, n. 7.)

Ospedale degli Incurabili.
Istituto d'Anatomia Patologica diretto dal Prof. Luciano Armanni.

CONTRIBUTO SPERIMENTALE
ALLA
PATOGENESI DELL'UREMIA

PER I DOTTORI
GIUSEPPE AJELLO e CARLO PARASCANDOLO.

È noto che la questione sull'essenza vera dell'uremia non ostante le numerose ed accurate indagini di valentissimi osservatori, non è ancora del tutto risoluta. Difatti, se clinici e patologi sono d'accordo nell'attribuire i sintomi che denotano specialmente questa affezione alla ritenzione nell'organismo di prodotti che dovrebbero essere eliminati dai reni, esiste gran dissenso di opinioni intorno alla natura di tali prodotti, che trattenuti nel sangue, determinano i fenomeni uremici.

Oltre a ciò, una corrente di ricerche nuove si è di recente formata, la quale, alle cause precedenti, ne ha aggiunto un'altra; la mancanza, cioè, di una speciale secrezione, necessaria all'economia, e soppressa per le condizioni anormali dell'organo. Abbiamo perciò creduto, stando le cose a tal punto, di ripigliare a studiare l'argomento e portare, con le nostre osservazioni, un contributo alla importante discussione.

Una delle teorie, che per molto tempo tennero il campo, sulla origine dell'uremia, prima che le ricerche si dirigessero verso la chimica, anzi la più generalmente accetta, fu la teoria meccanica del Traube, dell'*edema cerebrale acuto*.

Secondo questo Autore, per effetto dell'idroemia da una parte, e dall'altra per l'ipertrofia del ventricolo sinistro, donde l'elevata pressione arteriosa, sarebbero facili i versamenti sie-

rosi; i quali, se occorrenti nel cervello, darebbero luogo alla sindrome uremica producendo coma o convulsioni a seconda che l'edema occupi la corteccia od il ponte; entrambi i fenomeni, se la lesione sia estesa ad entrambe le parti. Troppo spesso però sulla tavola anatomica si riscontra assenza completa di edema cerebrale o di idrope ventricolare; e del resto, per ottenere le idropi e gli edemi, occorre che la pressione arteriosa non sia aumentata, ma diminuita.

Rommelaere, Feltz e Ritter hanno iniettato nei cani acqua distillata fino ad $^1/_{15}$ del peso dell'animale, senz'altro provocare che una poliuria con pochissima albumina e sostanze coloranti biliari. Solo nel caso che l'iniezione sia rapida e raggiunga $^1/_5$ del peso dell'animale, essa riesce mortale; e nemmeno in questo caso presenta fenomeni simili agli uremici, nè reperto di edema cerebrale.

Anche il Cohnheim ha iniettato cospicue quantità di cloruro di sodio al $^1/_2$ $^0/_0$ in una vena di un cane, ed ha osservato che il cervello e le sue meningi restarono asciutte come in un cane perfettamente sano e normale, e ciò accade anche quando la pressione sanguigna arteriosa rimane per ore all'estremo limite fisiologico che possa osservarsi. Inoltre lo stesso Autore assicura che molti anni dopo dalla pubblicazione del Traube, quanti cervelli di uremici ha esaminati, non ha mai trovato alcuna differenza dal cervello normale, per ciò che concerne la quantità di umori. In conseguenza l'edema cerebrale, anche quando abbia esistito durante la vita, potrà tutto al più essere un sintoma che accompagna l'uremia, ma non mai la causa di questa. Ugualmente caduca fu la teoria dell'uremia propriamente detta, posta innanzi dal Wilson, il quale, alla presenza dell'urea nel sangue degli infermi uremici e degli animali nefrectomizzati ascrisse la genesi dei fenomeni nervosi; si osservò in seguito che poteva l'urea mancare talvolta in forme uremiche anche gravi, ed esistere in grande quantità nel sangue, senza provocare uremia, come è stato poi assodato dallo studio dell'azione fisiologica dell'urea, sperimentalmente studiata da Cl. Bernard, Feltz, Ritter, Flescher, ecc.; ai quali osservatori non è riuscito di provocare altro che una forte diuresi, senza

nessun notevole disturbo, pur avendo introdotto 100 gr. di urea per via peritoneale, 200 per via gastrica, 90 per iniezione endovenosa; perchè resti ucciso l'animale bisogna iniettare una dose di urea 10 volte maggiore di quella che si riscontra negli uremici. Neppure confermata dall'esperimentazione fisiologica è stata la teoria dell'*ammonemia*, sostenuta dal Frerichs, per il quale l'urea diverrebbe pericolosa solo quando, per l'azione di un peculiare fermento, si trasformasse in carbonato di ammoniaca; giacchè fu dimostrato (Bernard, Picard) che il carbonato di ammoniaca esiste nel sangue normale, e che nel sangue degli uremici le quantità di carbonato di ammoniaca erano minime (Kühne, Rosenstein, ecc., ecc.); e si sa che questo sale non è tossico che a dosi elevatissime, quali non possono mai prodursi nel sangue; nè del resto il fermento riduttore (micrococcus urae di Van Tieghem, di Pasteur, di Bouchard, di Miquel, ecc.) è stato mai isolato dal sangue medesimo.

Provata allora la poca tossicità del carbonato di ammoniaca, è diventata pure inattendibile l'idea di Treitz, che credeva la sindrome uremica fosse ugualmente dovuta all'assorbimento di carbonato di ammoniaca; ammettendo però che la decomposizione dell'urea avvenisse lungo il tubo gastro-enterico, per opera dei diversi fermenti ivi contenuti. Molto meno esclusiva delle fin qui ricordate è la teoria Schottin, Voit, Appler e Perls ecc. che ammettono non solo la mancata eliminazione delle materie estrattive, ma ancora una profonda modificazione nutritiva occorrente negli organi per le incomplete combustioni organiche, la quale modificazione accompagna o precede l'uremia. Diminuita nel sangue uremico la alcalinità necessaria alla completa ossidazione delle sostanze azotate, i prodotti di imperfetta ossidazione, creatina, creatinina, leucina, tirosina, e tutta la serie delle sostanze estrattive, si accumulano nei tessuti, mentre sono quivi rallentati i fenomeni di assimilazione e sopratutto di esosmosi; l'accumulo continua, il rene è insufficiente alla eliminazione, l'uremia si dichiara. Ammesso quindi l'arresto degli atti di nutrizione e di ricambio materiale, gli accidenti nervosi della uremia non terrebbero solo all'azione tossica di uno degli elementi dell'urina ritenuto nel sangue, o

quivi trasformato in un altro; ma sarebbero ancora la conseguenza di una intima modificazione dei tessuti, di un'alterazione chimica della sostanza nervosa.

Un interessante contributo alla questione dell'uremia è quello apportato dagli esperimenti di Feltz e Ritter, i quali han posto in luce l'azione che nella patogenesi del fenomeno spiegano i sali minerali dell'urina e specialmente i potassici.

Questi autori, esperimentando l'urea, l'acido urico ed urati, l'acidc ippurico ed ippurati, la creatina, i sali di creatinina, la leucina, la tirosina, la guanina, la santina, l'ipoxantina, la taurina, han dimostrato che si può iniettare una qualunque di queste sostanze alla dose che rappresenta la quantità eliminata dal rene per tre giorni consecutivi, senza produrre disturbo apprezzabile; nè la previa legatura degli ureteri modifica per niente lo svolgersi dei sintomi uremici, e l'iniezione simultanea di tutte queste sostanze dà il medesimo risultato.

L'urina umana recente, *in toto*, riesce invece un potente veleno: iniettandone $^1/_{15}$ del peso dell'animale, cioè circa il volume delle urine da esso secrete in 3 giorni, se si allacciano i vasi del rene per sopprimerne la secrezione, si hanno, già dopo qualche ora, vomiti, ipotermia, disturbi cardiaci e respiratori, e dopo 2 o 3 giorni convulsioni tetaniformi e morte. Se ora si inietta nel sangue l'insieme dei sali minerali contenuti nelle urine di 3 giorni, si osservano gli identici fenomeni della iniezione d'urina *in toto;* ed altrettanto accade se si iniettano i soli sali potassici in proporzione di 20 cgr. per ogni kgr. di animale, sciogliendoli in acqua allo stesso titolo dell'urina normale. Gli stessi osservatori, analizzando il sangue della giugulare dei cani operati, han trovato un aumento dei sali alcalini, e specie dei potassici, la cui tossicità, confermata del resto anche da Bouchard, Voit, Rovighi, si spiegherebbe, secondo essi, o con la proprietà di diminuire il potere d'assorbimento dell'ossigeno, o col fissarsi sugli elementi anatomici ed impedirne i normali scambi molecolari.

Il Landois poi, invece di iniettare nel sangue le sostanze estrattive ed i sali minerali, ha esperimentato l'urea, l'acido urico, gli urati, il sedimento d'urina lavato, la creatina, la crea-

tinina, l'ipoxantina, il solfato acido di potassio, il cloruro e il carbonato di sodio, il cloruro di potassio, l'urato di ammoniaca, l'urato acido di sodio, il carbonato d'ammoniaca, l'urina concentrata, l'estratto di carne concentrato, portando tutte queste sostanze in diretto contatto coi centri motori, col ponte e col bulbo. L'urea non è convulsivante; sul bulbo dà respiro frequente e rigidità dei movimenti; la creatina e la creatinina, il fosfato acido di potassio e gli urati sarebbero abbastanza attivi tanto sui centri psicomotori quanto sul midollo allungato; altrettanto l'ipoxantina, l'urato d'ammonio ed il carbonato d'ammoniaca.

Il Bouchard, pure ammettendo la innegabile tossicità dei sali potassici, provata dagli esperimenti citati, non accetta nessuna idea esclusiva per la patogenesi dell'uremia, ma crede ad un avvelenamento assai complesso, i cui fattori si riscontrano non solo nella continua disassimilazione degli elementi anatomici, ma anche nell'alimentazione, nelle putrefazioni intestinali, nella secrezione biliare, nei quali atti biologici si formano incessantemente dei veleni, che debbono pei varii emuntori essere eliminati; e se quest'eliminazione è sospesa, s'avvera l'uremia.

In due giorni e quattro ore, l'uomo fabbricherebbe, secondo Bouchard, la quantità di veleno necessaria per avvelenarlo; e la così detta *urotossia,* cioè la quantità di urina bastevole ad uccidere un chilogramma di sostanza vivente, e di circa 45 cc. di urina di adulto sano; vi ha però in tale tossicità delle urine grandi variazioni, ed è facile capirlo, con lo stato di concentrazione, la cattiva alimentazione, lo strapazzo; le malattie accidentali poi modificano la tossicità per mezzo di veleni speciali. Dall'urina normale il Bouchard ha separato sette sostanze tossiche, delle quali l'urea è diuretica, la potassa convulsivante, e delle altre cinque, ancora incompletamente studiate, una sarebbe narcotica, una sialagoga, una miotica, una convulsivante e l'ultima antitermica.

Dallo studio però, ancora incompleto, di queste sostanze, non si può trarre alcuna conclusione definitiva; resta intanto importantissimo il fatto che se per controprova si inietta

ad animali dell'urina di infermi in piena uremia, tale urina non riesce più tossica, anzi talvolta è perfino meno tossica, dell'acqua distillata, di cui è nota l'azione dissolvente sui globuli rossi e la proprietà di precipitare la fibrina.

Finalmente un indiretto contributo alla patogenesi dell'uremia viene apportato dalle recenti ricerche di Massen, Pawlow, Hahn e Nencki sui cani operati con fistola di Eck; operazione mediante la quale si sottrae quasi completamente dalla circolazione generale il fegato, la cui importanza nel processo dell'urogenesi è nota, come ne son note le alterazioni in tutte le intossicazioni generali, non esclusa l'uremia.

Subito dopo l'operazione, i cani diventano inquieti e ringhiosi, ed in alcuni si avverò sopore, cui seguì uno stadio di forte irritazione con atassia, analgesia ed amaurosi, nonchè crampi clonici e tonici, indi coma, cui seguiva la morte o la guarigione. Nell'urina dei cani operati abbondava assai l'acido carbaminico; ed allora gli AA. trovarono che grandi dosi di carbaminato di soda, per iniezione endovenosa, producevano ugualmente sonnolenza, amaurosi, analgesia ed anche catalessi, e dosi anche più forti convulsioni tonico-cloniche e morte. Donde si è dai succitati osservatori dedotto che il fegato trasformi l'acido carbaminico, che si accumula nel sangue, in urea; tanto più che nel fegato dei cani operati si trovò atrofia e degenerazione grassa; e nei reni turgescenza torbida degli epitelii, dagli AA. attribuita ad irritazione renale per accumulo di prodotti del ricambio materiale.

Ulteriori ricerche in tal senso contribuiranno certo a dilucidare sempre più il difficile e complesso argomento.

A questo punto erano gli studi alcuni anni fa, quando cominciammo ad occuparci dell'argomento; ma dopo sopravvennero gli studi importantissimi del Brown-Séquard, che per una serie di giuste deduzioni, assodata la produzione di un succo speciale ad ogni organo, fu tratto ad ammettere questa secrezione interna anche pel rene. E ciò fu confermato dalle esperienze fatte da lui col D'Arsonval, le quali assodarono che in animali, privati dei reni e presso a morire, una iniezione di liquido renale determinava un ritorno notevolissimo del vigore

(v. *Comptes rendus de l'Acc. des Sciences*, 1892, t. c. XXIV, nota p. 400).

Con questa teoria egli spiegò molti fatti, sin allora oscuri, riguardanti le relazioni tra le alterazioni renali e l'uremia.

E invero, possono ridursi a tre tipi distinti i casi di assenza delle secrezioni renali:

1° Tipo. — Mancano le due secrezioni renali, interna ed esterna. Ciò si avvera dopo la nefrectomia bilaterale negli animali, e talora, nell'uomo, in certe affezioni organiche delle intere glandule renali, per cui l'anuria si associa all'uremia. In tale caso, i fenomeni uremici, o, se si preferisce, le manifestazioni dell'intossicazione per l'accumulo nel sangue de'principii tossici dell'urina, si mostrano in tutta lo loro intensità; ne viene la morte dopo uno, due, al più tre giorni.

2° Tipo. — Esiste la secrezione esterna, manca la interna. Ciò si produce nella nefrite, o in altre malattie dei reni, che alterano presso che tutto il tessuto renale. Si osserva in tali casi, che la secrezione esterna continua più o meno abbondante, mostrando pei suoi caratteri che non vi è relazione proporzionata tra la quantità e la composizione di questa secrezione, ed i fatti uremici che si manifestano. Al contrario essi derivano dall'assenza della secrezione interna, o dall'alterazione di essa.

3° Tipo. — Esiste la secrezione interna, manca l'esterna. Ciò avviene nei casi di anuria completa, senza manifestazione di fatti uremici; e mostra almeno uno dei reni in istato normale. Sopra questo tipo si è fermato specialmente il Brown-Séquard, notando che, per la soppressione totale dell'urina, avrebbero dovuto avvenire i noti fenomeni dell'intossicazione, per l'accumulo dei principii urinarii nel sangue; ma invece in gran numero di casi, l'anuria completa è durata da 5 a 28 giorni, senza presentare fenomeni uremici: in qualche caso, essi son cominciati al riapparire dell'urina. Queste osservazioni sono numerosissime, fatte dal dott. Fowler di New-York (*Medical record*, May 13, 1893, p. 600) ed hanno dato motivo al Brown-Séquard di pensare all'importanza della secrezione renale interna, che compensi la mancanza dell'esterna, e neutralizzi i principii tossici restati nel sangue.

E difatti, egli riflette: se abbiamo con le ripetute esperienze assodato che, dopo l'ablazione dei reni, o la ligatura degli ureteri, sopravvenuta l'intossicazione del sangue per l'accumulo dei principii dell'urina, ne deriva la morte dopo uno o due giorni, dovrebbe avvenire lo stesso nei casi di anuria, quando cioè, mancando non solo l'emissione, ma, come si osserva con la sonda, la formazione dell'urina, i principii tossici debbono pure rimanere nell'organismo. Eppure ciò non avviene, chè anzi nessun fenomeno uremico si manifesta per lungo tempo, e resta l'ammalato attivo, intelligente, come se nulla soffrisse, per tale mancanza: dunque, conclude il Brown-Séquard, ci deve essere un prodotto, diverso dalla secrezione urinaria, ma pur derivante dai reni, che soppresso con la nefrectomia o colla ligatura de' vasi de' reni, produce la morte; esistente invece, impedisce l'intossicazione uremica, nonostante la permanenza dei principii tossici nell'organismo.

Da tale ragionamento appare chiaro che i fenomeni uremici non derivano esclusivamente dall'accumulo nel sangue di principii tossici, come sinora si era creduto, ma vi è un'altra causa più grave e più pronta che li determina, la soppressione cioè della secrezione interna del rene.

A confermare questa nuova ed importantissima teoria, il Brown-Séquard adduce l'esperienza fatta col D'Arsonval, sovra animali sottoposti alla nefrectomia, nei quali i fenomeni uremici, già sopravvenuti, cessano, o diminuiscono con l'iniezione nel sangue di essi d'un succo estratto dal parenchima renale. La storia delle iniezioni del succo di altre glandule dimostra, che il liquido ottenuto da esse contiene tutti gli elementi della loro secrezione interna. Così pel rene, questo succo equivale alla secrezione interna renale. E così si spiega come esistendo essa pel rene o pe' reni sani, nei casi di anuria, eviti l'uremia, ed invece questa si manifesti ove quella secrezione manchi, o per l'ablazione dei reni o per l'alterazione organica di essi. « Insomma nell'uremia, secondo il Brown-Séquard, non c'è qualcosa di troppo nel sangue, anzi vi manca qualcuna delle sostanze che dovrebbe contenere. »

Si può giustamente domandarsi se l'urina non contiene

degli elementi tossici sconosciuti, formati e non eliminati dal rene. Se non è così, dovrà ammettersi che l'accumulo nel sangue dei principii, ordinariamente eliminati dai reni, non può produrre i fenomeni che si osservano iniettando l'urina.

Quanto alla tossicità dell'urina normale il Brown-Séquard nota che dopo molte esperienze, fatte da lui e dal D'Arsonval, hanno conchiuso che si può impunemente iniettare considerevoli quantità di questo liquido, purchè si faccia passare per l'apparecchio del D'Arsonval, filtrato e sterilizzato ad alta pressione per l'CO^2. Essi infatti ne hanno iniettato fino a 110 gr. per ogni chilogr. di animale, il che è una quantità enorme, dacchè, come dimostrò il Bouchard, l'acqua è pur nociva quanto se ne iniettano nel sangue 90 gr. per chilogr., e a 122 gr. porta la morte.

Però, soggiunge il Brown-Séquard, avendo fatto queste iniezioni di urina nei conigli molto lentamente (una o due ore), un abbondante diuresi, producendo l'evacuazione rapida dei principii urinari considerati come tossici, ha impedito a lui come al D'Arsonval di ricavare da queste esperienze conclusioni assolute e stringenti. [1]

Il Vivenza [2] ha apportato coi suoi recenti studi un nuovo appoggio ai fatti già numerosi, che dimostrano essere il rene una vera glandula, il cui epitelio possiede le proprietà ordinarie, caratteristiche delle cellule glandulari.

Egli parte dal fatto già noto che il sangue passando pel rene perde l'emoglobina. Esso perde anche dei globuli rossi; però la perdita dell'emoglobina è maggiore di quella che proverrebbe dalla distruzione di quei globuli, e questa maggior perdita è dovuta senza dubbio all'attività della cellula renale, e sarebbe legata alla formazione dei pigmenti urinarii.

La teoria del Brown-Séquard [3] sull'esistenza d'una secre-

---

[1] Anche lo Charrin, in un suo recente lavoro sulle funzioni antitossiche (*Semaine médicale*, 6 avril 1893) conferma con ricerche di altro genere la stessa teoria

[2] *Ricerche sulla funzione ematolitica del rene normale e patologico.* (Lo Sperimentale, T. XLVII.)

[3] *Archives de Physiologie*, 1894, pag. 179.

zione interna del rene, è stata pur confermata dalle esperienze del distinto fisiologo, E. Meyer, professore di fisiologia della Facoltà di Nancy, il quale ha iniettato il sangue di cani uremici ad altri cani in istato sano, ai quali era stato prima tolta egual quantità di sangue, ed anche ad altri, prima sottoposti alla nefrectomia.

Ed ha osservato che l'animale, cui aveva iniettato sangue uremico, lasciandogli i reni, non ha presentato fenomeni uremici, specialmente la dispnea (sulla quale egli più si è fermato), ed ha vissuto più a lungo.

Laddove l'animale, cui si era iniettato sangue uremico dopo la nefrectomia, presentava immediatamente forte dispnea, e moriva dopo 4 o 5 ore. Or egli ragiona così: De' due animali in esperimento, uno aveva i reni, l'altro no. Introdotto in essi il sangue uremico, l'uno lo ha più lungamente ed inoffensivamente tollerato, l'altro ne ha sofferto e ne è morto. Ciò mostra l'influenza benefica del rene; ciò mostra che esso elimina dei principii contrari alla uremia, non solo elementi tossici, poichè questi non si sono eliminati, non avendo l'animale emessa urina dopo l'iniezione. Dunque esiste veramente una secrezione interna del rene, e i fenomeni uremici, più che dalla presenza di elementi tossici, derivano dalla mancanza di quella secrezione. Ripetuta una diecina di volte la stessa esperienza, il Meyer ebbe sempre gli stessi risultati, che ribadirono le suddette conclusioni.

Bisognava però confermare l'influenza sostenuta dal Brown-Séquard, del succo renale sui fenomeni uremici; ed il Meyer l'ha fatto con molte esperienze. Egli si è fermato specialmente ad osservare, come abbiam detto, il fenomeno della respirazione periodica di Cheyne-Stokes, uno dei sintomi ben conosciuti dell'uremia, ed ecco quanto ha notato: che in seguito alla doppia nefrectomia l'animale presentava respirazione periodica, e preso un tracciato si vedevano in esso i periodi ben marcati; ma fatta l'iniezione di succo renale, dopo 15 minuti, come appariva da nuovo tracciato, la respirazione era più ampia, e dopo mezz'ora era divenuta regolare, e il ritorno della respirazione periodica era totalmente sparito.

Nè basta: l'insigne fisiologo voleva pur dimostrare con l'esperienza che il rene non è altro che una glandula, ed a tale scopo ha tentato di trasformare un rene in glandula vascolare, trasportandolo con innesto sottocutaneo o intramuscolare per vedere se, dopo l'ablazione dell'altro rene, l'animale sopravvivesse. Egli afferma in un suo lavoro di aver praticato con buon risultato l'innesto di un rene a tre animali, un cane e due conigli, ma in un altro lavoro più recente non fa menzione del risultato ottenuto dopo l'ablazione dell'altro rene, e ciò induce a credere che esso sia stato negativo.

*
* *

Da quanto abbiamo esposto, si rileva chiaramente che gli studi sulla origine e poi sulla cura dell'uremia, dopo le osservazioni del Brown-Séquard sono entrati in una nuova via, la quale ci auguriamo metta capo all'introduzione nella terapeutica di nuovi e più utili ritrovati, dovuti alle ricerche pazienti ed alle esperienze precise che le confermino.

In questa via ci siamo spinti arditamente anche noi, ritentando su larga scala le esperienze degli scienziati francesi, e traendone, ci sembra, indiscutibili conclusioni.

Ed invero sacrificammo in tali studi 82 animali, cani e conigli, dividendoli in più serie:

1ª Dapprima istituimmo una serie di esperimenti sopra 12 cani, ai quali praticammo la nefrectomia bilaterale in un sol tempo.[1] Essi presentarono tutti fenomeni uremici, convulsioni, dispnea, disturbi gastro intestinali, ecc. ecc., e soggiacquero nell'ordine seguente:

il	1°-2°	dopo	24	ore
il	3°	»	36	»
il	4°	»	18	»
il	5°	»	26	»
il	6°	»	48	»
il	7°	»	27	»
l'	8°	»	4	»
il	9°	»	23	»
il	10°-11°	»	19	»
il	12°	»	30	»

[1] Metodo peritoneale, taglio mediano.

Cosicchè potemmo stabilire che, tolti entrambi i reni, e non sottoponendo l'animale ad alcun trattamento curativo, si aveva manifestazione di fenomeni uremici e morte infallibilmente nei termini di 4 a 48 ore.

2ª Un'altra serie di esperimenti fu iniziata il 16 febbraio 1895, operando un cane di nefrectomia unilaterale, cui seguirono altri nove cani e due conigli;[1] ed in tutti, o quasi, osservammo albuminuria, trovando nell'esame chimico e microscopico delle urine albumina e dei cilindri jalini, ed un graduale esaurimento che lentamente li condusse alla morte nel seguente ordine di tempo:

il	1°	dopo	8	giorni
il	2°	»	15	»
il	3°	»	12	»
il	4°	»	7	»
il	5°	»	2	mesi
il	6°	»	13	giorni
il	7°	»	34	»
l'	8°	»	3	mesi
il	9°	»	45	giorni
il	10°	»	3	mesi
l'	11°	»	28	giorni
il	12°	»	11	mesi[2]

Tutti questi animali non ebbero, nemmeno essi, alcun trattamento atto ad allontanare o modificare i fenomeni consecutivi all'operazione subìta.

3ª Una serie di ben 17 animali, 12 cani e 5 conigli, ci prestò modo di applicare il metodo curativo del Brown-Séquard.

Operammo cioè, dal 18 gennaio al 4 marzo 1895, ogni due giorni un cane od un coniglio, di nefrectomia unilaterale (seguendo il metodo di Péan) e poscia facemmo loro delle inoculazioni di 20 cc. al giorno pei cani, e di 10 cc.. al giorno

---

[1] Metodo peritoneale, taglio laterale-lateralizzato.

[2] Dobbiamo notare che di quest'ultimo coniglio non potemmo, per ragione contraria alla nostra volontà, esaminare le orine, ma lo stato cachettico non si manifestò.

pei conigli, di succo renale, preparato secondo il metodo usato dal Brown-Séquard e d'Arsonval. Questa cura durò quindici giorni, nè mai durante questo periodo, nè in seguito, essi soffrirono albuminuria, od altri fenomeni uremici, nè presentarono quel deperimento notato negli altri operati, ma non sottoposti alla inoculazione di succo renale. Guariti tutti completamente furono poi adoperati per altri esperimenti.

4ª Mossi dal tentativo del Meyer, del quale egli non indicò il risultato, volemmo tentare una serie di esperimenti sull' innesto di un rene affinchè, come il dotto fisiologo affermava, si trasformasse in glandula vascolare. Ed infatti praticammo a 10 cani ed a 4 conigli la nefrectomia unilaterale, [1] e innestammo il rene tolto sotto la cute dell' animale scegliendo a preferenza il cavo dell' inguine, ovvero il dorso. Ebbene, in tutti questi casi, noi trovammo perfettamente assorbito il rene innestato. Nè basta. Dopo un certo numero di giorni, ad ogni animale fu innestato, pure sotto la cute, un altro rene, tolto ad animale della stessa specie, e si ebbe il medesimo risultato; e come conferma di tale abortito tentativo di trasformazione, fatta la nefrectomia del rene superstite a ciascun animale, ne venne per tutti, inevitabile conseguenza, la morte.

Ad altri dodici soggetti, cioè in otto cani e in quattro conigli, volemmo rinnovare il tentativo del Meyer, di innestare un rene nella cavità peritoneale, avendo cura di recentare i margini dell' organo e del peritoneo, ma anche in questi avemmo per risultato il riassorbimento dell' organo, che dopo molto tempo, in qualcuno di essi, trovammo ridotto solo a piccolissimi residui.

Molto ci premeva, e sopra tutto, di sperimentare l' effetto pratico delle innovazioni del Brown-Séquard, cioè quello della iniezione di succo renale: e a tale importantissimo studio sacrificammo volentieri ben 27 animali, 10 cani e 17 conigli, nell' ordine che il quadro Vº dimostra, sui quali facemmo accurate osservazioni. Fatta a ciascuno di essi la doppia nefre-

---

[1] Metodo extra-peritoneale.

ctomia, col metodo mediano, s' incominciarono a praticare le inoculazioni di succo renale nella proporzione di cc. 10 a 20, ogni giorno. Ebbene, da questo trattamento ottenemmo i risultati seguenti:

Tutti i cani operati e curati in tal modo vissero oltre il tempo che avevano sopravvisuto alla doppia nefrectomia quelli non inoculati, cioè

il 1° visse 52 ore;
il 2°, 3°, 4°, 6°, 8° e 10° vissero 3 giorni;
il 5°, visse 48 ore;
il 7°, visse 4 giorni:

I conigli collo stesso trattamento morirono dopo 3 o 4 giorni dall' operazione.

Qui, però, è indispensabile notare che per ragioni indipendenti dalla nostra volontà, non potendo tenere presso di noi gli animali operati, questi erano dopo poco mandati in altro luogo, poco igienico nè comodo, al quale giungevano dopo non brevissimo tragitto all' aria aperta ed ove non si aveva di essi nessuna cura speciale, che il loro stato avrebbe richiesta.

Deploriamo queste condizioni, le quali hanno reso forse meno importante l' irrefutabile ed evidente vantaggio delle inoculazioni di succo renale.

Conclusioni

Chi ha seguìto con paziente attenzione le nostre esperienze, più su enumerate, si sarà formato un criterio dei fatti che da esse innegabilmente risultano. Invero, ricapitolando, esse ci attestano:

1° Che gli animali con nefrectomia unilaterale, senza alcun trattamento, muoiono nello spazio da otto giorni a più mesi, presentando albuminuria e cachessia;

2° Che, invece, gli animali con nefrectomia unilaterale, ai quali venne inoculato il succo renale, non presentano albuminuria, nè cachessia e vivono bene per lungo tempo;

3° Che gli animali con nefrectomia doppia, senza trattamento curativo, muoiono in 4 a 48 ore;

4° Che, invece (anche in cattive condizioni igieniche) gli animali con nefrectomia doppia, curati con l'inoculazione di succo renale, vivono da 48 ore a quattro giorni e più;

5° Che l'innesto dei reni negli animali in esperimento, sia fatto sotto la cute, sia nella cavità peritoneale, riesce *decisamente negativo.*

Dalle nostre esperienze, adunque, rilevasi che il succo renale ha una influenza benefica estremamente importante sugli animali nefrectomizzati, evitando sintomi gravi e deperimento, nella nefrectomia parziale e prolungando più che del doppio la vita nella totale; il che ci dà a sperare che negli uomini, curati come il grave stato richiede, si possono avere risultati anche migliori.

Inoltre evidentemente risulta da tutti i fatti su riferiti confermata l'esistenza (affermata dal Brown-Séquard, dal D'Arsonval ed anche dal Meyer) di una secrezione interna del rene e che, se viene eliminata, o per ablazione dell'organo, o per alterazione patologica di esso, compariscono quei fenomeni che pur si osservano in tutte le gravi malattie renali, sicchè si può affermare che questa secrezione oggi può avere il primo posto nella patogenesi dell'uremia.

Questa teoria, ancora ne' suoi primi stadî, meritava studio accurato e profondo; noi crediamo di potere affermare che dalle nostre numerose, pazienti ed esatte esperienze, sia riconfermata ampiamente.

Infatti, il veder ripetersi costantemente gli stessi fatti, colle stesse circostanze e quasi con gli stessi effetti, in così gran numero di casi; l'aver potuto, operando sui bruti, senza badare a sacrifizî, accertare l'effetto delle iniezioni o degli innesti; la certezza che le esperienze sono state condotte sotto i nostri occhi, con la più scrupolosa esattezza, cosa che negli uomini non si può sempre ottenere; tutto questo ci permette

di credere che di esse sarà tenuto conto nella scienza, e che le conclusioni alle quali esse ci hanno condotti, possono per ora ritenersi come indiscutibili.

Per debito di riconoscenza, rendiamo qui pubbliche grazie agl' illustri professori Luciano Armanni e Giuseppe Albini: all' uno per averci permesso il compimento di questi studî, e all' altro per aver gentilmente concesso la dimora, nel suo laboratorio, alla più parte degli animali da noi operati.

Agosto 1895.

Quadro I.

Animale scelto	Operazione eseguita Data — Metodo operativo		Reazione nell'animale operato	Data della morte
Cane	16 genn. 1895	Nefrectomia doppia - Metodo mediano...	Forte depressione.	24 ore
»	20 » »	Idem.....	Idem	24 »
»	24 » »	Idem.....	Si ripiglia dopo l'operazione....	36 »
»	26 » »	Idem.....	Forte depressione.	18 »
»	27 » »	Idem.....	Idem	24 »
»	29 » »	Idem.....	Comatoso, depresso	48 »
»	30 » »	Idem.....	Idem	27 »
»	1 febb. »	Idem.....	Rapido collasso...	4 »
»	4 » »	Idem.....	Forte depressione.	23 »
»	8 » »	Idem.....	Idem	19 »
»	9 » »	Idem.....	Idem	19 »
»	11 » »	Idem.....	Si ripiglia, poi cade in coma.....	30 »

Quadro II.

Animale scelto	Stato dell'animale prima dell'operaz.		Operazione eseguita	Reazione da parte dell'operato				Data della morte
	Peso	Temp.	Data — Metodo operativo	Locale	Temp.	Peso	Stato generale	
Cane ...	7148	37.3	16 febbr. 1895.—Nefrect. unilaterale—Metodo laterale peritoneale	Suppurata....	39.4	6024	Peritonite settica.....	8 giorni.
»	9234	37.2	20 febbraio.....	Guarita.....	37.9	7850	Albuminuria-Cachessia	15 giorni.
»	6435	37.4	3 marzo.....	Idem	37.4	6000	Idem	12 giorni.
»	7827	37.2	5 »	Suppurata....	39.5	6200	Peritonite settica	7 giorni.
»	10284	37.6	7 »	Guarita.....	39.4	9140	Albuminuria-Cachessia	2 mesi.
»	9328	37.2	11 »	Idem	37.8	8400	Idem	13 giorni.
»	7231	37.3	17 »	Idem	37.9	6528	Idem	34 giorni.
»	4344	37.2	26 »	Idem	37.6	2402	Idem	3 mesi.
»	3642	37.5	28 »	Idem	37.7	2260	Idem	45 giorni.
Coniglio	1628	37.4	17 »	Idem	38	520	Idem	3 mesi.
Cane ...	6871	37.2	16 aprile	Idem	37.7	5600	Idem	28 giorni.
Coniglio	1428	37.3	17 maggio 1894.....	Idem	37.8	622	Lodevole.....	11 mesi.

Quadr

Animale scelto	Stato dell'animale prima dell' operaz.		Operazione eseguita	Quantità di succo renale inoculata
	Peso	Temp.	Data — Metodo operativo	
Cane ...	6470	37.4	18 genn. 1895. — Nefrectomia unilat. —Metodo peritoneale, taglio Péan.	100 cc. in 5 inoculazio
»	7827	37.8	22 gennaio	150 cc. in 10 inoculazion
»	7560	37.5	25 »	160 cc. in 10 inoculazion
»	8420	37.4	28 »	100 cc. in 10 inoculazion
»	9260	37.8	2 febbraio	100 cc. in 10 inoculazion
»	8752	37.2	8 »	50 cc. in 10 inoculazion
»	10420	37.8	6 »	50 cc. in 10 inoculazion
»	9647	37.5	10 »	100 cc. in 10 inoculazion
»	8800	37.4	13 »	100 cc. in 10 inoculazion
»	8460	37.4	15 »	200 cc. in 20 inoculazion
»	6420	37.8	18 »	100 cc. in 10 inoculazion
Coniglio	2128	37.2	21 »	50 cc. in 5 inoculazioni
»	2647	37.8	23 »	50 cc. in 10 inoculazioni
Cane ...	8647	37.2	19 »	100 cc. in 5 inoculazioni
Coniglio	2821	37.4	21 »	50 cc. in 5 inoculazioni.
»	2347	37.8	23 »	100 cc. in 10 inoculazion
»	2562	37.5	25 »	50 cc. in 5 inoculazioni.

II.

Reazione da parte dell'operato				Data della morte
Locale	Temp.	Peso	Stato generale	
Guarita di 1ª intenzione	38.5	6220	Non albuminuria, nè cachessia...	5 mesi.
Idem	37.8	7400	Idem	3 mesi e 1/2.
Idem	37.6	7128	Idem	4 mesi.
Idem	37.9	7460	Idem	4 mesi e 1/2.
Idem	38	7240	Idem	4 mesi.
Idem	37.6	8560	Non albumin., ma lieve cachessia.	3 mesi.
Idem	37.8	8900	Cachessia alquanto accentuata...	2 mesi e 1/2.
Idem	37.4	8715	Idem	3 mesi.
Idem	37.8	8000	Non albuminuria, nè cachessia...	3 mesi.
Idem	37.9	8102	Idem	4 mesi.
Idem	37.8	5428	Non albuminuria, ma cachessia ..	2 mesi.
Idem	37.5	2000	Idem	2 mesi.
Idem	37.6	2138	Idem	34 giorni.
Idem	37.6	8548	Idem	27 giorni.
Idem	37.6	2642	Idem.	2 mesi.
Idem	37.8	2127	Idem	15 giorni.
Idem	37.7	2380	Idem	2 mesi.

Quadro

Animale scelto	Stato generale dell'animale prima dell'operaz.		Operazione eseguita	Reazione
	Peso	Temp.	Data — Metodo operativo	Locale
Cane *a*..	6260	37.2	18 febbraio 1895. — Nefrectomia a sinistra. — Metodo posteriore	Guarito
» *b*..	7460	37.8	14 febbraio	Idem
» *c*..	8128	37.4	24 febbraio	Idem
» *d*..	6427	37.2	1 marzo	Idem
» *e*..	9230	37.3	9 marzo	Idem
» *f*..	5645	37.4	11 marzo	Idem
» *g*..	6217	37.2	17 marzo	Idem
» *h*..	4328	37.3	20 marzo	Idem
» *i*..	6272	37.4	26 marzo	Idem
» *k*..	5437	37.2	28 marzo	Idem
Conig. *a*.	2820	37.4	12 marzo	Idem
» *b*.	2647	37.2	12 marzo	Idem
» *c*.	2562	37.4	19 marzo	Idem
» *d*.	2648	37.4	17 maggio 1894	Idem
Cane *a*..	6260	37.2	31 marzo 1895. — Nefrectomia a destra. — Metodo posteriore	Non suppurata
» *b*..	7460	37.8	15 marzo	Idem
» *c*..	8128	37.4	30 marzo	Idem
» *d*..	6427	37.2	22 aprile	Idem
» *e*..	9230	37.3	22 aprile	Suppurata
» *f*..	5645	37.4	18 giugno	Non suppurata
» *g*..	6217	37.2	17 giugno	Idem
» *h*..	4328	37.3	22 maggio	Idem
» *i*..	6272	37.4	25 maggio	Idem
» *k*..	5437	37.2	22 maggio	Idem
Conig. *a*.	2820	37.4	24 aprile	Idem
» *b*.	2647	37.2	12 aprile	Idem
» *c*.	2562	37.4	12 aprile	Idem
» *d*.	2648	37.4	18 marzo	Suppurata

IV.

da parte dell'animale			Innesto del rene sotto la cute	Esito
Peso	Temp.	Stato generale		
6000	37.6	Lodevole	13 marzo 1895.	Assorbim. del rene.
7260	37.8	Depresso, ma poi si ripiglia	22 febbraio	Idem
8215	37.6	Idem	24 febbraio	Idem
5870	37.5	Idem	15 marzo	Idem
8628	39	Lodevole	28 marzo	Idem
5440	38.2	Idem	11 aprile	Idem
6000	37.8	Idem	10 giugno	Idem
4200	37.7	Idem	20 aprile	Idem
5200	37.6	Idem	19 aprile	Idem
5311	37.6	Idem	25 aprile	Idem
2000	37.6	Idem	28 marzo	Idem
2100	37.2	Idem	28 marzo	Idem
4412	37.4	Idem	28 marzo	Idem
2517	37.9	Idem	29 marzo	Idem

		Innesto del secondo rene sotto la cute	Data della morte		Esito
6000	39.4	13 marzo 1895	Muore dopo 52 ore		Assorbim. del rene.
6128	38.2	22 febbraio	Idem	24 ore	Idem
7460	37.9	18 marzo	Idem	8 giorni	Idem
5100	38	15 marzo	Idem	48 ore	Idem
7288	40	8 aprile	Idem	2 giorni	Suppurata.
4860	38	14 aprile	Idem	2 giorni	Assorbimento.
5600	37.8	10 giugno	Idem	24 ore	Idem
4000	39	23 aprile	Idem	8 giorni	Idem
4518	38	28 aprile	Idem	8 giorni	Idem
4220	37.4	29 aprile	Idem	3 giorni	Idem
1800	37.6	28 marzo	Idem	2 giorni	Idem
1960	37.8	28 marzo	Idem	3 giorni	Suppurata.
2128	37	28 marzo	Idem	2 giorni	Assorbimento.
2420	39	19 marzo	Idem	2 giorni	Suppurata.

Segue **Quadr**

Animale scelto	Stato dell'animale prima dell'operaz. Peso	Temp.	Operazione eseguita Data — Metodo operativo	Locale
Cane *l*..	5490	37.2	26 marzo 1895.—Nefrectomia a sinistra.— Metodo mediano.....	Senza supp
» *m*.	6470	37.4	28 marzo.....	Idem ....
» *n*..	6328	37.7	30 marzo.....	Idem ....
» *o*..	7238	37.4	8 aprile.....	Idem ....
» *p*..	4317	37.2	10 aprile.....	Idem ....
» *q*..	8228	37.4	10 aprile.....	Idem ....
» *r*..	6482	37.8	12 aprile.....	Suppurata..
» *s*.	7486	37.2	14 aprile.....	Idem ....
» *t*..	7584	37.4	15 aprile.....	Idem ....
Conig. *e*.	2178	37.2	15 aprile.....	Idem ....
» *f*.	2434	37.3	15 aprile.....	Idem ....
» *g*.	2328	37.4	17 aprile.....	Idem ....
» *h*.	2565	37.5	17 aprile.....	Idem ....
» *i*.	2684	37.6	19 aprile.....	Idem ....
» *k*.	2827	37.4	24 aprile.....	Idem ....
» *l*.	2647	37.5	24 aprile.....	Idem ....
» *m*.	2882	37.4	28 aprile.....	Idem ....
» *n*.	2848	37.5	28 aprile.....	Idem ....
» *o*.	2971	37.4	30 aprile.....	Idem ....

IV.

Reazione da parte dell' operato			Innesto del rene nel peritoneo	Esito
Temp.	Peso	Stato generale		
37.6	5200	Lodevole	26 marzo 1895.	Assorbimento.
38	5800	Idem	28 marzo	Idem
38.8	5500	Idem	30 marzo	Idem
38.2	6408	Idem	2 aprile	Idem
39	4000	Idem	10 aprile	Idem
37.9	5280	Idem	10 aprile	Idem
39.6	5146	Vomito, depressione	12 aprile	Suppurazione.
37.8	6529	Lodevole	14 aprile	Assorbimento.
37.8	5470	Idem	15 aprile	Idem
38	2100	Idem	15 aprile	Idem
38.2	2120	Idem	15 aprile	Idem
37.9	2000	Idem	17 aprile	Idem
37.9	2284	Idem	17 aprile	Idem
38	2471	Idem	19 aprile	Idem
39.9	2570	Forte diarrea	24 aprile	Suppurazione.
38	2438	Inappetenza	24 aprile	Assorbimento.
37.6	2527	Lodevole	28 aprile	Idem
37.8	2546	Idem	28 aprile	Idem
38	2671	Idem	30 aprile	Idem

Segue **Quadr**

Animale scelto	Stato dell'animale prima dell'operaz.		Operazione eseguita	Reazione da p
	Peso	Temp.	Data — Metodo operativo	Locale
Cane *l*..	5490	37.2	20 aprile 1895. — Nefrectomia a destra. — Metodo posteriore	Lodevole ..
» *m*.	6470	37.4	20 aprile	Idem ....
» *n*..	6828	37.7	28 aprile	Idem ....
» *o*..	7238	37.4	10 maggio	Idem ....
» *p*..	4317	37.2	12 maggio	Idem ...
» *q*..	8228	37.4	11 maggio	Idem ....
» *r*..	6482	37.3	14 maggio	Suppurazion
» *s*..	7486	37.2	16 maggio	Lodevole...
» *t*..	7584	37.4	14 maggio	Idem ....
Conig. *e*.	2178	37.2	10 maggio	Idem ....
» *f*.	2434	37.3	10 maggio	Idem ....
» *g*.	2328	37.4	12 maggio	Idem ....
» *h*	2565	37.5	19 maggio	Idem ....
» *i*.	2684	37.6	20 maggio	Idem ....
» *k*.	2827	37.4	11 maggio	Idem ....
» *l*.	2647	37.5	15 maggio	Idem ....
» *m*.	2882	37.4	18 maggio	Idem ....
» *n*.	2848	37.5	20 maggio	Idem ....
» *o*.	2971	37.4	20 maggio	Idem ....

IV.

...operato		Innesto del rene nel peritoneo	Esito	Data della morte	
...mp.	Peso				
...6	5000	26 marzo 1895.	Assorbimento	Morto dopo	2 giorni.
...7	5320	23 marzo	Idem	Idem	2 giorni.
...8	5211	30 marzo	Idem	Idem	24 ore.
37.8	5670	2 aprile.....	Idem	Idem	24 ore.
37.9	4001	10 aprile.....	Idem	Idem	3 giorni.
...8	4870	10 aprile.....	Idem	Idem	48 ore.
...0	5000	12 aprile.....	Suppurazione.....	Idem	48 ore.
37.8	5778	14 aprile.....	Assorbimento	Idem	48 ore.
...8	4820	15 aprile.....	Negativo.....	Idem	seduta stante.
37.7	2000	15 aprile.....	Assorbimento	Idem	48 ore.
37.6	2000	15 aprile.....	Negativo.....	Idem	seduta stante.
37.9	1630	17 aprile.....	Assorbimento	Idem	48 ore.
38	1678	17 aprile.....	Idem	Idem	24 ore.
38.3	1680	19 aprile.....	Idem	Idem	24 ore.
38.4	1900	24 aprile.....	Suppurazione.....	Idem	48 ore.
38.6	2100	24 aprile.....	Assorbimento	Idem	48 ore.
38.7	2230	28 aprile.....	Idem	Idem	24 ore.
38.6	2460	28 aprile.....	Idem	Idem	48 ore.
38.7	2387	30 aprile.....	Idem	Idem	48 ore.

Quadro

Animale scelto	Stato dell'animale prima dell'operaz. Peso	Temp.	Operazione eseguita Data — Metodo operativo	Quantità di succo renale inoculata
Cane....	6128	37.8	8 aprile. — Nefrectomia doppia. — Metodo mediano.....	60 cc. in 3 inoculazioni
»	7230	37.5	8 aprile	40 cc. in 2 »
»	5426	37.2	10 aprile	60 cc. in 3 »
»	6430	37.1	17 aprile	40 cc. in 2 »
»	7225	37	18 aprile	80 cc. in 4 »
»	8430	37.2	19 aprile	100 cc. in 5 »
»	7832	37.3	20 aprile	80 cc. in 4 »
»	7137	37.6	22 aprile	100 cc. in 5 »
»	8260	37.5	23 aprile	40 cc. in 2 »
»	6632	37.2	24 aprile	80 cc. in 4 »
»	7260	37.4	26 aprile	60 cc. in 3
»	5328	37.2	27 aprile	80 cc. in 4 »
»	5362	37.3	28 aprile	100 cc. in 5 »
»	3428	37.2	28 aprile	80 cc. in 4 »
»	5682	37.4	29 aprile	80 cc. in 4 »
»	6237	37.3	30 aprile	100 cc. in 5 »
»	6428	37.2	15 maggio.....	60 cc. in 3 »
»	5267	37.8	17 maggio.....	80 cc. in 4 »
»	6282	37.6	18 maggio.....	80 cc. in 4 »
»	4237	37.2	25 maggio.....	60 cc. in 3 »
»	4325	37.4	27 maggio.....	120 cc. in 6 »
»	6212	37.5	30 maggio.....	100 cc. in 5 »
»	4238	37.1	8 giugno	100 cc. in 5 »
»	3215	37.2	10 giugno	100 cc. in 5 »
»	4165	37	11 giugno	100 cc. in 5 »

V.

Reazione da parte dell'operato				Data della morte
Locale	Temp.	Peso	Stato generale	
Non suppurata.....	38.9	5600	Lodevole al primo giorno poscia coma profondo	52 ore.
Idem	38.8	6800	Idem.....	3 giorni.
Idem	39.2	5200	Idem.....	3 giorni.
Idem	39.7	6000	Idem.....	3 giorni.
Suppurata.....	39.2	6800	Setticemia.....	48 ore.
Non suppurazione..	39.5	8000	Depresso fin dal principio.....	3 giorni.
Idem	38.9	7100	Comatoso nel terzo giorno.....	4 giorni.
Idem	40.2	6728	Idem.....	3 giorni.
Idem	39.4	7240	Idem.....	4 giorni.
Idem	39.7	6002	Idem.....	3 giorni.
Idem	38.9	6400	Idem.....	3 giorni.
Idem	39.4	4280	Idem.....	3 giorni.
Idem	39.6	4673	Idem.....	4 giorni.
Idem	38.7	3200	Idem.....	4 giorni.
Idem	39.2	4650	Idem.....	3 giorni.
Idem	38.5	4100	Depresso dopo il primo giorno.....	3 giorni.
Idem	38.6	5260	Depresso dal secondo giorno.....	3 giorni.
Idem	39.2	4600	Depresso dal primo giorno.....	4 giorni.
Idem	39.6	5800	Lodevole fino all' ultimo.....	3 giorni.
Idem	38.9	6000	Depresso fin dopo poche ore.....	3 giorni.
Idem	38.7	4112	Depresso dal secondo giorno.....	3 giorni.
Idem	39.1	6650	Idem.....	3 giorni.
Idem	38.5	4100	Idem.....	4 giorni.
Idem	38.6	3200	Idem.....	3 giorni.
Idem	39.2	3140	Idem.....	4 giorni.

Istituto anatomo-patologico dell' Ospedale Incurabili
diretto dal Prof. L. Armanni.

ESPERIMENTI SIERO-TERAPICI

CONTRO LE INFEZIONI DA MICRORGANISMI PIOGENI

E CONTRO L' ERISIPELA

PEL

DOTT. CARLO PARASCANDOLO.

Da diverso tempo mi sono occupato dei microrganismi piogeni dal punto di vista del loro potere immunizzante; e nel decorso anno feci note alcune mie ricerche al proposito. [1] Allora gli esperimenti erano in numero ristretto per cui mi limitai solo a descriverli senza trarre alcuna conclusione; ora avendoli ripetuti, e messi su più vasta scala, voglio farne una esatta esposizione, sembrandomi, per la importanza dell' argomento, di un certo interesse.

Credo di essermi occupato per il primo con risultati positivi di tale quistione.

Per tenere un ordine nella esposizione dei fatti; dividerò il lavoro in sei parti; I. Immunità contro i piogeni; II. Metodo da me adoperato; III. Esperimenti fatti per i diversi piogeni, e per lo *streptococcus erysipelatis;* IV. Temporaneità o permanenza per tale immunità, con riguardo ancora al fatto, se si verificano alterazioni negli animali immunizzati ed in quelli curati con il siero antipiogeno ed antierisipelatoso; V. Potere preventivo di questo siero; VI. Efficacia del siero antierisipelatoso nella infezione puerperale sperimentale.

---

[1] *Sull' immunità per lo streptococcus pyogenes e per lo staphylococcus pyogenes albus.* (Riforma Medica, n. 293. 1894. Nota preventiva.)

I.

Immunità contro i piogeni.

Fino ad ora l'immunizzazione contro i piogeni non era un fatto assodato, anzi parecchi sperimentatori lo negavano decisamente.

Richel [1] stabilì la possibilità della vaccinazione con le inoculazioni delle culture sterili di *staphylococcus pyogenes aureus*. Più tardi in seguito a diverse ricerche, Nannotti [2] mette in dubbio i risultati ottenuti dal precedente Autore, anzi ritiene: [3] che i conigli, inoculati con i prodotti dello *staphylococcus pyogenes aureus* ed *albus*, vanno incontro ad un progressivo emaciamento accompagnato da atrofia e degenerazione di molti organi, specialmente del fegato e dei reni, fino alla morte dell'animale per esaurimento organico generale. Che le inoculazioni nel cellulare sottocutaneo producono alterazioni organiche ben più gravi di quelle fatte direttamente nel torrente circolatorio e nella cavità peritoneale. Che i prodotti di cultura degli stafilococchi piogeni non godono di alcun potere immunizzante verso gli stessi microrganismi. Gianturco e D'Urso [4] più tardi manifestarono le stesse idee, ed in seguito a vari esperimenti vennero a queste conclusioni: che gli effetti della inoculazione di pus filtrato sono: la degenerazione adiposa del fegato e del rene negli animali sottomessi a questo trattamento. Così pure Rodet e Courmont [5] ritengono: che le inoculazioni di culture sterili di piogeni negli animali, anzichè vaccinarli, favori-

---

[1] *Ueber Immunität genen das Virus von Eiterkoken.* (Centralblatt für Bakteriologie und Paras. Band X.)

[2] *Sur le pouvoir pathogène des produits des staphylococques pyogenes.* (Ann. de Micrographie, T. IV, pag. 1. 1891.)

[3] *Atti del XIV Congresso generale dell'Associazione medica italiana*, pag. 189. 1891.

[4] *Ricerche sperimentali ed istologiche sugli effetti delle iniezioni di culture sterili dello staphylococcus pyogenes aureus.* (Giornale dell'Associazione napoletana dei Medici e Naturalisti, anno II, puntata 4ª.)

[5] *Étude sur le produite solubles secreté par le staphylococcus pyogenes.* (La Province Méd., pag. 138. 1891.)

scono in essi lo sviluppo dei germi, anche inoculando minime quantità di culture attenuate. Terni anche nega qualunque potere vaccinante alle culture degli stafilococci piogeni.

Al contrario Mirnoff[2] ritiene: che i conigli possono essere immunizzati contro lo *streptococcus pyogenes* con dosi vaccinanti successivamente crescenti. Egli impiega in sul principio culture virulente sterilizzate con il calore, dosi virulenti 5 a 10 volte superiori alle dosi fatali per gli animali non vaccinati; tuttavia egli non ottiene una immunità assoluta, in guisa che i processi suppurativi locali non erano arrestati, ma solo rallentato il corso della infezione settica generale, in guisa da trasformarla in un processo cronico, il quale dà tempo chè si fortifichi l'organismo.

Viquerat[3] prepara un siero, che guarisce l'infezione da stafilococchi. D. Gramakowisky[4] ottiene la immunizzazione contro lo *streptococcus pyogenes* e contro lo *streptococcus erysipelatis*, e dagli animali immunizzati ricava un siero curativo contro queste infezioni. Marmorck[5] mediante passaggi successivi sui conigli, ottiene culture di *streptococcus pyogenes*, le quali producono la morte degli animali in 30 minuti inoculati alla dose di $^1/_{100000000000}$ di cc.; e da tale cultura ricavò delle tossine virulentissime. Gli animali immunizzati contro lo *streptococcus pyogenes*, la mercè di queste tossine virulentissime, forniscono un siero dotato di potere curativo e preventivo contro i processi suppurativi ed erisipelatosi. Roger[6] ha dimostrato, che il siero di sangue di conigli, immunizzati contro lo *streptococcus pyogenes*, serve da vaccino e da rimedio contro l'infezione streptoccica. Riuscì ad immunizzare un cavallo, del

---

[1] *La fermentazione dei micrococchi piogeni.* (Rivista d'Igien. e Sanità pubblica, n. 14, pag. 517, anno 1893.)

[2] *Immunisation du lapin contre le streptococcique par le serus du sang des animaux immunisés.* (Arch. de Méd. éxp., vol. 4. 1893.)

[3] *Zeitschrift für Hygiene und Infections Krankheiten*, Bd. XVIII, H. 3. 1894.

[4] *Immunisirung der Kaninchen gegen Streptokokken und Behandlung erysipelatoser Erkrankungen mit Blutserum.* (Russkaja Medizina, n. 38 u. 39. 1894.)

[5] *Serum antistreptococcique.* (Société de Biologie de Paris, 23 fév. 1895. — La Semaine Médicale, pag. 89 et 141. 1895.)

[6] *Serum antistreptococcique.* (Société de Biologie de Paris, 1895. — La Semaine Médicale, pag. 89 e 141. 1895.)

cui siero si servì per esperimenti sugli animali inferiori, e recentemente con questo stesso siero ha praticato delle iniezioni ad inferme di febbre puerperale (23 cc. di questo siero), ha ottenuto in due casi guarigione completa.

Burci [1] ritiene, che gli animali inoculati con dosi non mortali dei prodotti solubili del *bacillus pyogenes fetidus* si rendono refrattari, almeno per un certo periodo di tempo, all'azione di questo bacillo, essi resistono bene più tardi all'introduzione nel loro organismo di dosi di culture sufficientissime ad ucciderli, nel caso che precedentemente non fossero stati vaccinati.

II.

Metodo adoperato per la immunizzazione degli animali.

Ad ottenere la immunità per diverse infezioni, gli sperimentatori si son serviti di vari metodi. Infatti Fränkel immunizzava le cavie contro la difteria, iniettando tossine modificate col calore a 70° C. Brieger e Wasserman si servono di culture nel brodo di timo, modificate anche con il calore a 65°-70° C. per $^1/_4$ d'ora. Roux e Martin (per la difterite) e prima Roux e Vaillard (pel tetano) modificarono tal metodo; essi tengono le culture per 2 mesi alla temperatura di 37° C., affinchè il veleno vi si accumuli. Roux e Yersin ottengono lo stesso scopo, facendo attraversare le culture da una corrente di aria umida per 3 settimane ad un mese, e poscia filtrandole per la candela dello Chamberland; essi ottengono un liquido, limpido di reazione alcalina, che contiene tossine ipertossiche, capace di uccidere alla dose di $^1/_{10}$ di cc. una cavia del peso medio di 500 gr.; però essi praticano le prime inoculazioni modificando queste tossine, divenute così virulenti, con tricloruro di jodo. Behring da prima raccomandò lo stesso tricloruro di jodo, ma oggi pre-

---

[1] *Contribution à la connaissance des caractères biologiques et patogéniques du bacillus pyogenes phaetidus.* Travail du laboratoire de l'Institut d'Hygiène de l'Université Royale de Pise. (Annales de Micrographie, 1891.)

ferisce d'iniettare piccole dosi di tossina pura ad intervalli, in modo da non arrecare danno all'animale.

Il metodo da me adoperato per la immunizzazione contro i microrganismi piogeni, è quello di questi ultimi Autori, però modificato.

Quale è lo scopo di tenere per tanto tempo le culture a temperatura di 37° C.? Affinchè si avesse un considerevole sviluppo di microrganismi, e quindi una copiosa produzione di tossine. Però dopo ottenuto questo accumulo, e l'ipertossicità di queste tossine, esse devono essere attenuate, almeno per le prime inoculazioni, il che vale perdere ciò che si è guadagnato. Ed in questo consiste la modifica, che esporrò:

Inficiavo 30 fiale con brodo di carne peptonizzato e zuccherato al 2 % di glucosio di una cultura virulentissima di piogeni, che uccidevano una cavia del peso medio di 300 gr. in 24 ore alla dose di $^1/_{10}$ di cc. Questi diversi recipienti erano tenuti nel termostato a 37° C. Appena dopo 24 ore dallo innesto, cominciavo ad inoculare $^1/_{10}$ di cc. di questa tossina, e così proseguendo, le inoculazioni venivano fatte con $^1/_5$, $^1/_2$, 1 $^1/_2$ fino a 10, 20, 30 cc. di tossine successivamente più antiche e quindi più virulenti, fino ad arrivare all'ultima di 60 giorni, cioè alla 30ª fiala. Le culture venivano private dei microrganismi mercè l'acido fenico a 0.50 %, e poi filtrate per carta bibula; qualche volta mi son servito del calore a 68° C. per 10 minuti, ma mi pare che questa temperatura produca un'attenuazione, per cui ho scartato tal metodo.

Di un fatto mi correva l'obbligo di accertarmi: cioè se frazionando i terreni nutritivi, si avverasse una differenza di tossicità in ragion diretta della maggiore età della cultura.

A diverse cavie ho praticato inoculazioni nella cavità peritoneale di tossine di diverse età con questi risultati:

Per lo "Staphylococcus pyogenes aureus,,.				Per lo "Streptococcus pyogenes,,.			
Peso della cavia	Quantità di tossine inoculate	Età delle tossine	Tempo in cui avvenne la morte dell'animale	Peso della cavia	Quantità di tossina inoculata	Età della tossina	Tempo in cui avvenne la morte dell'animale
424 gr.	1 cc.	24 ore	5 giorni	520 gr.	1 cc.	24 ore	7 giorni
438 »	»	48 »	5 »	484 »	»	48 »	7 »
456 »	»	4 giorni	3 »	452 »	»	3 giorni	5 »
475 »	»	8 »	60 ore	432 »	»	7 »	4 »
381 »	»	12 »	52 »	464 »	1/2 cc.	13 »	3 »
457 »	1/2 cc.	15 »	48 »	421 »	»	18 »	60 ore
510 »	»	25 »	48 »	448 »	»	28 »	60 »
458 »	2/10 cc.	30 »	24 »	471 »	2/10 cc.	32 »	48 »
435 »	»	35 »	24 »	454 »	»	35 »	48 »
364 »	»	40 »	24 »	439 »	»	42 »	36 »
372 »	»	45 »	24 »	365 »	1/10 cc.	47 »	24 »
418 »	1/10 cc.	50 »	18 »	431 »	»	50 »	24 »
427 »	»	55 »	18 »	390 »	»	55 »	16 »
451 »	»	60 »	16 »	327 »	»	60 »	10 »

Alla sezione di tutti questi animali, in quelli che morirono in un lasso di tempo più considerevole, trovai tutte le note di una peritonite suppurativa, qualche volta con essudato anche pleurico; in quelli nei quali la morte avvenne in modo più rapido, constatai le note generali di una setticemia peritoneale; all'esame batterioscopico del loro sangue non rinvenni mai la presenza di cocchi.

Volli studiare ancora la reazione delle culture dei piogeni in rapporto alla virulenza delle tossine; colorando i terreni con tintura di tornasole potetti vedere, che essi nei primi giorni

divenivano acidi, e poi passavano gradatamente ad alcalini, alcalinità, che andava aumentando, fino a rimanere costante, ed era allora che le tossine acquistavano il massimo di virulenza; cosa che succede egualmente per le culture di difterite, come ha dimostrato Roux.

III.

Esperimenti sui diversi piogeni, e sullo streptococcus erysipelatis.

A) Piogeni. — I microrganismi, che hanno formato argomento delle mie ricerche sono stati: lo *staphylococcus pyogenes aureus*, lo *staphylococcus pyogenes albus*, lo *staphylococcus pyogenes citreus* e lo *streptococcus pyogenes*, cioè quelli che rappresentano i veri fattori dei processi suppurativi. Da ultimo mi sono occupato, con speciale riguardo, dello *streptococcus erysipelatis*.

Dal pus di parecchi ascessi genuini d'infermi dell'Ospedale potetti isolare in cultura pura tre esemplari dell'*aureus* (*a. b. c.*) cinque dell'*albus* (*a. b. c. d. e.*): uno del *citreus;* quattro dello *streptococcus pyogenes* (*a. b. c. d.*): cercai di esaltare la loro virulenza mercè ripetuti passaggi attraverso animali e coltivandoli in terreni zuccherati, fino ad avere delle culture virulentissime.

Preferisco di riportare tutti questi esperimenti eseguiti, in tanti quadri riassuntivi.

1° Esperimento con tossine dello "staphylococcus pyogenes aureus„ (*a*).

CONIGLIO I.

Data della inoculazione	Peso dell'animale	Quantità di tossine inoculate	Età delle tossine	Reazione da parte dell'animale			
				Locale	Temperatura prima della inocul.	Temperatura dopo della inocul.	Generale
1894	gr.	cc.	gior.				
1 ottob.	2030	.....		.....	37.2		
2 »	2032	1/10	1	.....	37.1	37.3	
5 »	2030	1/5	8	.....	37.2	37.5	Lieve inappetenza.
7 »	2028	1	5	.....	37.3	38.3	
9 »	2019	1 1/2	7	.....	37.2	37.5	
11 »	2018	2	9	.....	37.1	37.4	L'animale si mostra completamente sano.
13 »	2012	2 1/2	11	Lieve edema	37.4	39.4	Malessere, inappetenza.
16 »	2025	3	14	Scomparsa dell'edema	37.2	37.5	L'animale si ristabilisce.
24 »	2030	3 1/2	17	.....	37.3	37.6	
26 »	2032	4	20	.....	37.2	37.5	
30 »	2031	5	23	.....	37.4	37.7	
2 nov.	2034	6	27	.....	37.3	37.6	
5 »	2030	6 1/2	30	.....	37.4	37.7	
8 »	2030	7	33	.....	37.1	37.4	
12 »	2032	7 1/2	35	.....	37.2	37.5	
15 »	2028	8	40	Edema accentuato	37.1	39.3	Inappetenza, diarrea.
24 »	2033	8 1/2	43	Scomparsa dell'edema	37	37.3	Ritorna allo stato normale.
26 »	2037	9	45	.....	37.1	37.4	
28 »	2036	10	50	.....	37	37.3	
30 »	2037	10	55	.....	37.2	37.3	
2 dic.	2035	10	60	.....	37.2	37.2	

Le esperienze fatte sulle cavie di controllo, per assodare la virulenza delle tossine adoperate, hanno dato i seguenti risultati:

Cavia 387 gr. 1/20 cc. di tossina di 60 giorni, morta dopo 12 ore
» 350 » 1/30 cc. idem idem 16 ore
» 360 » 1/30 cc. idem idem 24 ore
» 450 » 1/100 cc. idem sopravvissuta.

2° Esperimento con tossine dello "staphylococcus pyogenes aureus" (*b*).

CONIGLIO II.

Data della inoculazione	Peso dell' animale	Quantità di tossine inoculate	Età delle tossine	Reazione da parte dell' animale			
				Locale	Temperatura prima della inocul.	Temperatura dopo della inocul.	Generale
1894	gr.	cc.	gior.				
2 ottob.	2842	.....		.....	37.3		
2 »	2842	1/10	1	.....	37.2	37.3	
5 »	2812	1/5	8	Edema locale	37.3	38.6	Inappetenza, malessere.
9 »	2823	1	5	Forte edema	37.2	40.1	Forte inappetenza, malessere.
16 »	2826	1 1/2	7	.....	37.3	37.6	
18 »	2823	2	9	.....	37.3	37.5	
20 »	2832	2 1/2	11	.....	37.4	37.7	
22 »	2830	3	14	.....	37.2	37.5	
24 »	2835	3 1/2	17	.....	37.4	37.7	
28 »	2833	4	20	.....	37.1	37.4	
30 »	2836	4 1/2	23	Lieve edema	37.4	37.8	
5 nov.	2840	5	27	.....	37.3	37.3	Ritorna allo stato normale.
7 »	2840	5 1/2	30	.....	37.2	37.6	
11 »	2842	6	33	.....	37.1	37.5	
15 »	2841	6 1/2	35	.....	37.3	37.4	
19 »	2845	7	40	.....	37.2	37.5	
23 »	2843	8	43	.....	37.2	37.6	
25 »	2849	9	45	.....	37.3	37.6	
27 »	2857	10	50	.....	37.4	37.4	Completamente sana.
30 »	2845	10	55	.....	37.2	37.3	
2 dic.	2846	10	60	.....	37.1	37.2	

Esperimenti di controllo.

Cavia 392 gr. 1/10 cc. di tossina di 60 giorni, morta dopo 18 ore
» 347 » 1/20 cc. idem idem 18 ore
» 359 » 1/50 cc. idem idem 24 ore
» 411 » 1/100 cc. idem idem 48 ore
» 428 » 1/150 cc. idem sopravvissuta.

3° Esperimento con tossine dello "staphylococcus pyogenes aureus,, (c).

CANE III.

Data della inoculazione	Peso dell'animale	Quantità di tossine inoculate	Età delle tossine	Reazione da parte dell'animale: Locale	Temperatura: prima della inocul.	Temperatura: dopo della inocul.	Generale
1894 2 ottob.	gr. 8243	cc.	gior.		37.5		
2 »	8243	1/10	1	.....	37.4	37.6	
4 »	8242	1/5	3	.....	37.6	37.8	
6 »	8240	1	5	.....	37.3	37.6	
8 »	8193	1 1/2	7	Edema forte	37.5	39.5	Malessere.
18 »	8200	2	9	.....	37.4	37.7	
21 »	8225	2 1/2	11	.....	37.6	37.8	
23 »	8227	3	14	.....	37.5	37.7	
25 »	8230	4	17	.....	37.4	37.8	
27 »	8222	5	20	.....	37.2	37.6	
29 »	8220	7	23	.....	37.3	38	
31 »	8213	9	27	Forte edema	37.4	40.2	Inappetenza, vomito, diarrea, dolori al treno posteriore.
10 nov.	8215	11	31	.....	36.9	38	
12 »	8227	14	34	.....	37 4	37.8	Completamente guarito.
14 »	8230	17	37	.....	37.2	37.6	
16 »	8230	20	40	.....	37.3	37.4	
18 »	8228	23	43	.....	37.4	37.4	
22 »	8240	25	47	.....	37.3	37.3	
26 »	8243	27	50	.....	37.4	37.5	
28 »	8238	30	55	.....	37.5	37.4	
30 »	8239	30	60	.....	37.6	37.6	

Esperimenti di controllo.

Cavia 434 gr. 1/10 cc. di tossina di 60 giorni, morta dopo 16 ore
» 382 » 1/20 cc. idem idem 20 ore
» 426 » 1/50 cc. idem idem 24 ore
» 421 » 1/80 cc. idem idem 48 ore
» 418 » 1/100 cc. idem sopravvissuta.

4° Esperimento con tossine dello "staphylococcus pyogenes albus„ (*a*).

CONIGLIO IV.

Data della inoculazione	Peso dell' animale	Quantità di tossine inoculate	Età delle tossine	Reazione da parte dell' animale			
				Locale	Temperatura prima della inocul.	Temperatura dopo della inocul.	Generale
1894 1 nov.	gr. 1640	cc.	gior.	.....	37.3		
3 »	1640	1/10	1	.....	37.4	37.9	
5 »	1680	1/5	3	.....	37.3	37 4	
7 »	1680	1	5	.....	37.4	37.5	
9 »	1640	1 1/2	7	.....	37.2	37.3	
11 »	1620	2	9	.....	37.3	39	
15 »	1615	2 1/2	11	.....	37.4	37.5	
17 »	1580	3	13	Edema locale	37.3	37.4	
24 »	1590	3 1/2	15	.....	37.5	37.6	
26 »	1570	4	18	.....	37.4	37.6	
30 »	1550	4 1/2	20	.....	37.2	38.9	
3 dic.	1420	5	23	Edema locale	37.4	39.8	Inappetenza, malessere.
12 »	1460	5 1/2	27	.....	37.3	37.4	Completamente guarito.
15 »	1480	6	30	.....	37.5	37.6	
19 »	1520	6 1/2	33	.....	37.4	37.5	
23 »	1570	7	40	.....	37.2	37.4	
27 »	1610	8	49	.....	37.1	37.2	
29 »	1630	9	50	.....	37	37.3	
31 »	1640	10	60	.....	37.6	37.6	

Esperimenti di controllo.

Cavia 370 gr. 1/10 cc. di tossina di 60 giorni, morta dopo 24 ore
» 416 » 1/20 cc. idem idem 24 ore
» 417 » 1/30 c.. idem idem 36 ore
» 420 » 1/30 cc. idem sopravvissuta
» 379 » 1/50 cc. idem sopravvissuta.

5° Esperimento con tossine dello "staphylococcus pyogenes albus" (*b*).

CONIGLIO V.

Data della inoculazione	Peso dell' animale	Quantità di tossine inoculate	Età delle tossine	Reazione da parte dell' animale: Locale	Temperatura: prima della inocul.	Temperatura: dopo della inocul.	Generale
1894	gr.	cc.	gior.				
1 nov.	2227	.....	0	.....	37.2		
2 »	2227	1/10	1	.....	37.3	37.4	
5 »	2220	1/5	3	.....	37.2	37.4	
7 »	2190	1	5	.....	37.2	37.6	
9 »	2150	1 1/2	7	.....	37.3	37.5	
11 »	2103	2	9	.....	37.2	40.2	Inappetenza e malessere.
19 »	2181	2 1/2	11	.....	37.2	38	
21 »	2141	3	13	.....	37.3	37.2	
23 »	2111	3 1/2	15	Edema consider.	37.3	40	Paralisi del treno posteriore, ostinata inappetenza.
1 dic.	2117	4	18	.....	37.2	37.4	
3 »	2128	4 1/2	21	.....	37.3	37.5	
5 »	2140	5	23	.....	37.4	37.6	Migliora.
7 »	2140	6	25	.....	37.1	37.4	
9 »	2152	6 1/2	27	.....	37.2	37.4	
11 »	2179	7	32	.....	37.3	37.3	
15 »	2194	7 1/2	40	.....	37.2	37.5	Ritorna allo stato sano.
19 »	2210	8	43	.....	37.3	37.3	
23 »	2220	9	45	.....	37.2	37.2	
27 »	2232	10	50	.....	37.4	37.5	
29 »	2228	10	55	.....	37.2	37.3	
31 »	2234	10	60	.....	37.3	37.5	

Esperimenti di controllo.

Cavia 324 gr. 1/10 cc. di tossina di 60 giorni, morta dopo 24 ore
» 289 » 1/20 cc. idem idem 36 ore
» 371 » 1/30 cc. idem idem 36 ore
» 349 » 1/50 cc. idem idem 3 giorni
» 350 » 1/100 cc. idem sopravvissuta.

6° Esperimento con tossine dello "staphylococcus pyogenes albus" (c).

CONIGLIO VI.

Data della inoculazione	Peso dell'animale	Quantità di tossine inoculate	Età delle tossine	Reazione da parte dell'animale			
				Locale	Temperatura prima della inocul.	Temperatura dopo della inocul.	Generale
1894 1 nov.	gr. 1640	cc.	gior. 0	.....	37.1		
3 »	1610	1/10	1	.....	37.3	37.4	
6 »	1641	1/5	3	.....	37.4	38	
9 »	1637	1	5	.....	37.2	38.2	
12 »	1632	1 1/2	7	.....	37.4	37.9	
15 »	1543	2	10	.....	37.3	37.5	
18 »	1560	2 1/2	13	.....	37.3	37.4	
21 »	1537	3	16	.....	37.4	37.4	
23 »	1490	3 1/2	19	.....	37.3	37.4	
26 »	1450	4	22	Forte edema	37.4	40.7	Malessere, diarrea, inappetenza, dolori.
10 dic.	1460	4 1/2	25	.....	37.3	37.6	
13 »	1480	5	28	.....	37.4	37.5	Completamente guarito.
15 »	1500	5 1/2	31	.....	37.3	37.4	
17 »	1520	6	33	.....	37.2	37.6	
19 »	1560	6 1/2	36	.....	37.1	37.4	
22 »	1580	7	39	.....	37.3	37.8	
25 »	1600	7 1/2	42	.....	37.2	37.4	
27 »	1602	8	45	.....	37.4	37.3	
29 »	1620	8 1/2	50	.....	37.3	37.3	
31 »	1634	9	55	.....	37.2	37.4	
1895 2 genn.	1642	10	60	.....	37.4	37.4	

Esperimenti di controllo.

Cavia 371 gr. 1/5 cc. di tossina di 60 giorni, morta dopo 28 ore
» 384 » 1/10 cc. idem idem 48 ore
» 411 » 1/30 cc. idem idem 60 ore
» 391 » 1/50 cc. idem sopravvissuta.
» 428 » 1/50 cc. idem sopravvissuta.

7° Esperimento con tossine dello "staphylococcus pyogenes citreus".

CONIGLIO VII.

Data della inoculazione	Peso dell'animale	Quantità di tossine inoculate	Età delle tossine	Reazione da parte dell'animale			
				Locale	Temperatura prima della inocul.	Temperatura dopo della inocul.	Generale
1894 1 dic.	gr. 2423	cc.	gior.	.....	37.4		
1 »	2423	1/10	1	.....	37.3	38.9	
3 »	2420	1/5	4	.....	37.2	37.9	
6 »	2311	1	7	Forte edema	37.5	40.3	Dolore, malessere, inappetenza.
12 »	2250	1 1/2	10	.....	37.4	37.8	
15 »	2172	2	13	.....	37.3	40.2	Continua l' inappetenza ed i dolori.
28 »	2190	2 1/2	16	.....	37.2	37.9	
31 »	2187	3	19	.....	37.4	38	
1895 4 Gen.	2230	3 1/2	22	.....	37.5	37.6	
7 »	2250	4	25	.....	37.2	38	
10 »	2260	4 1/2	28	.....	37.4	37.6	Completamente guarito.
13 »	2180	5	31	.....	37.6	37.8	
15 »	2200	5 1/2	31	.....	37.4	37.4	
17 »	2240	6	37	.....	37.2	37.4	
19 »	2280	6 1/2	40	.....	37.5	37.3	
21 »	2298	7	43	.....	37.3	37.6	
24 »	2315	7 1/2	46	.....	37.6	37.6	
26 »	2360	8	49	.....	37.4	37.4	
28 »	2394	9	52	.....	37.6	37.7	
30 »	2411	10	55	.....	37.2	37.4	
1 Feb.	2410	10	60	.....	37.3	37.5	

Esperimenti di controllo.

Cavia 374 gr. 1/10 cc. di tossina di 60 giorni, morta dopo 48 ore
» 376 » 1/20 cc. idem idem 45 ore
» 375 » 1/50 cc. idem idem 48 ore
» 410 » 1/100 cc. idem idem 3 giorni
» 400 » 1/150 cc. idem sopravvissuta.

8° Esperimento con tossine dello "staphhylococcus pyogene citreus„.

CONIGLIO VIII.

Data della inoculazione	Peso dell'animale	Quantità di tossine inoculate	Età delle tossine	Reazione da parte dell'animale			
				Locale	Temperatura prima della inocul.	Temperatura dopo della inocul.	Generale
1894 1 dic.	gr. 2520	cc.	gior.	.....	37.2		
1 »	2520	1/10	1	.....	37.3	37.4	
8 »	2340	1	8	Edema locale	37.5	40.5	Inappetenza, diarrea, malessere, dolori.
10 »	2420	1 1/2	6	.....	37.3	38.5	
13 »	2422	2	9	.....	37.2	37.6	
16 »	2430	2 1/2	12	.....	37.4	37.9	
19 »	2460	3	15	.....	37.5	37.6	
22 »	2462	3 1/2	18	.....	37.6	37.7	Completamente guarito.
25 »	2480	4	21	.....	37.3	37.4	
28 »	2490	4 1/2	23	.....	37.4	37.5	
31 »	2510	5	25	.....	37.3	37.2	
1895 4 Gen.	2480	5 1/2	28	.....	37.2	37.6	
8 »	2460	6	31	.....	37.4	37.4	
12 »	2475	6 1/2	33	.....	37.2	37.6	
16 »	2489	7	36	.....	37.3	38	
20 »	2492	7 1/2	39	.....	37.4	37.6	
22 »	2510	8	41	.....	37.5	37.4	
24 »	2500	8 1/2	45	.....	37.3	37.5	
26 »	2490	9	49	.....	37.2	37.6	
28 »	2500	9 1/2	55	.....	37.4	37.2	
30 »	2511	10	60	.....	37.6	37.4	

Esperimenti di controllo.

Cavia 392 gr. 1/10 cc. di tossina di 60 giorni, morta dopo 24 ore
» 375 » 1/20 cc. idem idem 48 ore
» 431 » 1/50 cc. idem idem 48 ore
» 426 » 1/100 cc. idem idem 3 giorni
» 411 » 1/150 cc. idem sopravvissuta.

9° Esperimento con tossina dello "streptococcus pyogenes„ (*b*).

CAVIE IX E X.

Data della inoculazione	Peso dell'animale	Quantità di tossina inoculata	Età delle tossine	Reazione da parte dell'animale			
				Locale	Temperatura prima della inocul.	Temperatura dopo della inocul.	Generale
1895	gr.	cc.	gior.				
2 genn.	492	.....		.....	37.3		
2 »	492	1/20	1	.....	37.3	37.6	
4 »	484	1/10	3	.....	37.4	37.4	
12 »	460	1/5	5	Edema rilevante	37.3	39.4	Lieve inappetenza.
14 »	465	3/10	7	.....	37.4	37.8	
20 »	472	1	10	.....	37.5	37.4	
24 »	480	1 1/2	14	.....	37.4	37.8	
28 »	494	2	18	.....	37.3	37.6	
30 »	486	2 1/2	22	.....	37.2	38.7	Lieve malessere.
2 febb.	480	3	26	.....	37.4	37.5	
6 »	491	3	30	.....	37.4	37.6	Completamente guarito.
10 »	464	3 1/2	34	.....	37.3	37.5	
12 »	458	4	38	.....	37.2	37.4	
16 »	466	4 1/2	42	.....	37.5	37.6	
20 »	470	5	46	.....	37.4	37.6	
24 »	484	5 1/2	50	.....	37.3	37.6	
28 »	486	6	54	.....	37.5	37.7	
2 marzo	488	6 1/2	56	.....	37.4	37.4	
4 »	491	7	60	.....	37.3	37.5	

Esperimenti di controllo.

Cavia 324 gr. 1/5 cc. di tossina di 60 giorni, morta dopo 24 ore
» 311 » 1/10 cc. idem idem 36 ore
» 352 » 1/20 cc. idem idem 3 giorni
» 315 » 1/30 cc. idem sopravvissuta.

10° Esperimento con tossine delle "streptococcus pyogenes" (a),

CANE XI.

Data della inoculazione	Peso dell'animale	Quantità di tossine inoculate	Età delle tossine	Reazione da parte dell'animale: Locale	Temperatura prima della inocul.	Temperatura dopo della inocul.	Generale
1895	gr.	cc.	gior.				
2 genn.	10679	.....		.....	37.4		
4 »	10679	1/5	1	.....	37.4	37.4	
6 »	10660	1	3	.....	37.3	37.6	
8 »	10580	1 1/2	6	.....	37.4	37.4	
10 »	10611	2	9	.....	37.4	37.8	
12 »	10720	2 1/2	13	.....	37.5	37.9	
14 »	9540	3	17	.....	37.2	40.2	Malessere, inappetenza, vomito, diarrea.
25 »	9420	4	21	Edema locale	37.3	37.8	
30 »	9328	5	25	.....	37.4	39.9	Malessere, vomito, ostinata inappetenza.
7 febbr.	9340	6	29	.....	37.4	37.9	
9 »	9290	8	33	Forte iperemia	37.5	39.7	Forti dolori, vomito, diarrea.
15 »	9360	10	36	.....	37.4	37.9	
17 »	9420	12	39	.....	37.3	37.7	
19 »	9480	14	42	.....	37.4	37.8	Completamente guarito.
21 »	9147	16	45	.....	37.4	37.3	
23 »	9344	18	49	.....	37.3	37.8	
25 »	10124	20	52	.....	37.5	37.8	
27 »	10230	23	54	.....	37.3	37.4	
1 marzo	10339	26	56	.....	37.4	37.4	
3 »	10420	29	58	.....	37.4	37.5	
5 »	10430	30	60	.....	37.5	37.4	

Esperimenti di controllo.

Cavia 384 gr. 1/10 cc. di tossina di 60 giorni, morta dopo 24 ore
» 347 » 1/20 cc. idem idem 36 ore
» 416 » 1/50 cc. idem idem 48 ore
» 402 » 1/100 cc. idem idem 3 giorni
» 384 » 1/150 cc. idem sopravvissuta.

11° Esperimento con tossine dello "streptococcus pyogenes,, (*d*).

CONIGLIO XII.

Data della inoculazione	Peso dell'animale	Quantità di tossine inoculate	Età delle tossine	Reazione da parte dell'animale			
				Locale	Temperatura prima della inocul.	Temperatura dopo della inocul.	Generale
1895 2 genn.	gr. 2120	cc.	gior.	.....	37.8		
3 »	2120	1/10	1	.....	37.2	37.8	
5 »	2122	1/5	8	.....	37.8	37.5	
7 »	2119	1	5	.....	37.4	37.8	
9 »	2094	1 1/2	9	.....	37.8	37.6	
11 »	2091	2	12	.....	37.3	37.8	
13 »	2087	2 1/2	15	.....	37.4	37.6	Inappetenza, diarrea.
15 »	2098	3	18	Forte edema	37.2	39.8	Inappetenza e dolori.
23 »	2094	3 1/2	22	.....	37.3	37.8	
25 »	2117	4	26	.....	37.4	37.7	
27 »	2084	4 1/2	28	.....	37.2	37.8	
29 »	2071	5	32	.....	37.1	37.5	Completamente guarito.
31 »	2085	5 1/2	37	.....	37.3	37.4	
3 febb.	2089	6	40	.....	37.4	37.5	
7 »	2093	6	42	.....	37.5	37.4	
9 »	2097	6 1/2	45	.....	37.2	37.6	
13 »	2100	7	48	.....	37.4	37.2	
17 »	2110	7	50	.....	37.3	37.6	
20 »	2108	7 1/2	53	.....	37.2	37.5	
24 »	2115	8	56	.....	37.4	37.3	
28 »	2116	8	60	.....	37.3	37.6	

Esperimenti di controllo.

Cavia 370 gr. 1/10 cc. di tossina di 60 giorni, morta dopo 28 ore
» 394 » 1/20 cc. idem idem 32 ore
» 350 » 1/50 cc. idem idem 36 ore
» 367 » 1/100 cc. idem idem 48 ore
» 380 » 1/150 cc. idem sopravvissuta.

12° Esperimento con tossine dello "streptococcus pyogenes„ (*e*).

CONIGLIO XIII.

Data della inoculazione	Peso dell'animale	Quantità di tossine inoculate	Età delle tossine	Reazione da parte dell'animale			
				Locale	Temperatura prima della inocul.	Temperatura dopo della inocul.	Generale
1895	gr.	cc.	gior.				
3 genn.	2535	.....		.....	37.4		
4 »	2535	1/5	1	.....	37.8	37.4	
6 »	2537	1	3	.....	37.3	37.6	
8 »	2540	1 1/2	5	.....	37.4	38.5	
10 »	2420	2	7	.....	37.2	37.6	
16 »	2422	2 1/2	9	.....	37.4	38	
18 »	2427	3	11	.....	37.3	37.7	
20 »	2431	3 1/2	15	Edema forte	37.4	37.8	
28 »	2419	4	19	.....	37.2	37.6	
30 »	2420	4 1/2	23	.....	37.5	37.6	
2 febb.	2415	5	27	.....	37.4	37.8	
6 »	2417	5 1/2	30	Edema	37.3	40.2	Molto depresso, diarrea, dolori.
10 »	2420	6	34	.....	37.4	37.4	
14 »	2425	6 1/2	38	.....	37.8	37.5	Si ripiglia completamente.
16 »	2454	7	42	.....	37.1	37.6	
18 »	2461	7 1/2	45	.....	37.4	37.4	
20 »	2471	8	48	.....	37.2	37.3	
24 »	2460	8 1/2	50	.....	37.5	37.4	
26 »	2471	9	53	.....	37.4	37.4	
28 »	2475	9 1/2	55	.....	37.3	37.6	
2 marzo	2480	10	60	.....	37.2	37.5	

Esperimenti di controllo.

Cavia 380 gr. 1/10 cc. di tossina di 60 giorni, morta dopo 24 ore
» 371 » 1/20 cc. idem idem 36 ore
» 390 » 1/30 cc. idem idem 48 ore
» 340 » 1/50 cc. idem idem 8 giorni
» 375 » 1/100 cc. idem sopravvissuta.

Il metodo da me preferito, quantunque mi avesse dato così buoni risultati, pure volli paragonarlo a quello di Roux, usato per la difterite, onde assodare a chi di essi dare la preferenza, e vedere se veramente a parità di condizioni, il primo riuscisse più utile in rapporto al guadagno di tempo.

Quattro fiale di Erlemmayr della capacità di 2000 gr., contenenti ognuna 500 gr. di brodo di carne peptonizzato e zuccherato, previamente sterilizzate, furono inficiate, una per lo *streptococcus pyogenes* (*a*), una seconda per l' esemplare (*b*) dello stesso microrganismo, la terza per lo *staphylococcus pyogenes aureus* (*b*), un' ultima per lo *staphylococcus pyogenes albus* (*d*), tutte furono tenute nel termostato a 37° C. per 2 mesi, dopo vennero filtrate attraverso la candela del filtro di Chamberland, e poscia i liquidi filtrati, dopo essere stati sperimentati su animali di controllo, per conoscere di ognuno il potere tossico, furono conservati con ogni cautela in luogo fresco fuori il contatto della luce.

Un' altra fiala, contenente la stessa quantità di brodo, fu inoculata con lo *streptococcus pyogenes* (*a*) e parimenti fu tenuta a temperatura di 37° C. però per un mese, avendo seguìto il metodo di Roux Yersin, cioè avendola fatta attraversare da una corrente di aria, dopo la cultura fu privata dei microrganismi mercè acido carbolico al 0.50 $^{0}/_{0}$, e poscia filtrato per carta bibula. Di questi liquidi mi servii per la immunizzazione, avendone prima sperimentato la tossicità.

13° Esperimento con tossine dello "streptococcus pyogenes" (*b*).

CANE XIV.

Data della inoculazione	Peso dell'animale	Quantità di tossine inoculate	Tossine	Reazione da parte dell'animale			
				Locale	Temperatura prima della inocul.	Temperatura dopo della inocul.	Generale
1895	gr.	cc.	Preparate secondo il metodo di Roux. Tenendo la cultura per 2 mesi a 37° C.				
15 genn.	7263	.....		.....	37.4		
16 »	7263	1/10		.....	37.3	37.5	
18 »	7250	1		Forte edema	37.4	40.6	Depresso, inappetenza, forte diarrea.
26 »	7242	1 1/2		Scomparsa dell'edema	37.5	37.6	Guarito.
4 febb.	7220	2			37.3	37.7	
6 »	7140	2 1/2		.....	37.4	37.4	
8 »	7230	3		.....	37.5	37.6	
10 »	7118	3 1/2		.....	37.3	37.5	
12 »	7123	4		Nuovam. edema	37.2	40.8	Depresso, assoluto rifiuto del vitto, con vomito ostinato, depressione aumentata, vomito sfrenato, dolori per tutto il corpo, paralisi completa di tutto il treno posteriore. Questi fatti si accentuarono tanto che il 18 febbraio morì.
13 »	7017	.....		Diminuzione	.....	40	
14 »	7000	.....		.....	.....	40.4	
15 »	6490	.....		Scomparsa	.....	39.9	
16 »	6420	.....		.....	.....	40.2	
17 »	6260	.....		.....	.....	40	
18 »	6258	.....		.....	.....	40.8	

Le tossine in questo caso sono state adoperate così come vennero preparate senza alcuna attenuazione, fin dalle prime inoculazioni, fatte a dosi minime.

Esperimenti di controllo.

Cavia 372 gr. 1/10 cc. di tossina, morta dopo 21 ore
» 325 » 1/20 cc. id. id. 36 ore
» 343 » 1/50 cc. id. id. 24 ore
» 384 » 1/100 cc. id. id. 24 ore.

14° Esperimento con tossine dello "streptococcus pyogenes" (*a*).

CANE XV.

Data della inoculazione	Peso dell'animale	Quantità di tossine inoculate	Tossine	Reazione da parte dell'animale: Locale	Temperatura prima della inocul.	Temperatura dopo della inocul.	Generale
1895	gr.	cc.	Preparato secondo il metodo Roux. Tenendo la cultura per 2 mesi a temperatura di 37° C. ed attenuando le prime inoculazioni con tricloruro di iodo				
15 genn.	9517	.....		.....	37.2		
16 »	9518	1/2		.....	37.3	37.4	
18 »	9510	1		.....	37.4	37.6	
20 »	9521	1 1/2		.....	37.3	37.3	
22 »	9513	2		.....	37.5	37.4	
24 »	9540	3		.....	37.4	37.6	
26 »	9530	4		Edema..	37.4	38.5	Inappetenza e malessere.
31 »	9517	5		.....	37.2	37.4	
4 febb.	9516	6		.....	37.3	37.5	
6 »	9518	7		.....	37.4	37.3	
8 »	9520	8		.....	37.3	37.6	
10 »	9560	9		.....	37.3	37.8	
12 »	9542	11		.....	37.4	37.5	
14 »	9537	14		Edema e dolori	37.3	39.5	Forti dolori all'arto iniettato.
26 »	9302	14		.....	37.3	37.4	Tollerate bene le inoculazioni.
28 »	9400	17		.....	37.4	37.5	
2 marzo	9415	20		.....	37.2	37.6	
5 »	9437	23		.....	37.5	37.6	
9 »	9425	25		.....	37.6	37.8	
12 »	9410	27		.....	37.3	37.5	
14 »	9460	30		.....	37.3	37.6	

Esperimenti di controllo.

Cavia 328 gr. 1/10 cc. di tossina, morta dopo 13 ore
» 425 » 1/20 cc. id. id. 25 ore
» 410 » 1/50 cc. id. id. 31 ore
» 428 » 1/100 cc. id. id. 8 giorni
» 371 » 1/150 cc. id. sopravvissuta.

15° Esperimento con tossine dello "staphylococcus pyogenes" (b).

CANE XVI.

Data della inoculazione	Peso dell'animale	Quantità di tossine inoculate	Tossine	Reazione da parte dell'animale			
				Locale	Temperatura prima della inocul.	Temperatura dopo della inocul.	Generale
1895 15 genn.	gr. 12347	cc.	Preparato secondo il metodo Roux. Tenendo la cultura per 2 mesi a temperatura di 37° C. attenuando le prime inoculazioni con tricloruro di iodo.	.....	37.2		
15 »	12347	1/2		.....	37.1	37.2	
17 »	12337	1		Ed. e forte dolore	37.2	38.6	Inappetenza e forte diarrea
24 »	12000	2		.....	37.1	37.5	Ricomincia la diarrea
28 »	12010	3		.....	37.4	37.4	
2 febb.	12100	4		.....	37.3	39.5	Di nuovo vomito e diarrea
8 »	12098	5		.....	37.4	37.8	
10 »	12200	6		.....	37.1	37.6	
12 »	12220	8		Ed. senza dolore	37.2	37.8	
14 »	12210	10		.....	37.3	37.6	
16 »	12208	12		.....	37.4	37.5	
18 »	12212	14		.....	37.3	38.7	Diarrea e vomito
20 »	12117	16		.....	37.4	37.6	Guarito completamente
3 marzo	12160	18		Ed. transitorio	37.4	37.6	
5 »	12194	20		.....	35.2	37.4	
7 »	12220	22		.....	37.2	37.6	
9 »	12220	24		.....	37.4	37.6	
11 »	12224	26		.....	37.3	37.5	
13 »	12230	28		.....	37.4	37.6	
15 »	12232	30		.....	37.2	37.2	
17 »	12230	35		.....	37.4	37.5	

Esperimento di controllo.

Cavia	415 gr.	1/10 cc.	di tossina	morta	dopo	10 ore
»	364 »	1/20 cc.	id.	id.		18 ore
»	352 »	1/30 cc.	id.	id.		24 ore
»	443 »	1/50 cc.	id.	id.		36 ore
»	421 »	1/100 cc.	id.	id.		36 ore

16° Esperimento con tossine dello "staphylococcus pyogenes albus„ (*d*).

CANE XVII.

Data delle inoculazioni	Peso dell'animale	Quantità di tossine inoculate	Tossine	Reazione da parte dell'animale			
				Locale	Temperatura prima della inocul.	Temperatura dopo della inocul.	Generale
1895 15 genn.	gr. 15940	cc.	Preparate secondo il metodo di Roux. Tenendo la cultura per 2 mesi a temperat. di 37° C. ed attenuando le prime inoculazioni con tricloruro di iodo.	.....	37.3		
16 »	15940	1/2		.....	37.2	37.4	
18 »	15950	1		.....	37.4	37.6	
20 »	15920	2		.....	37.3	37.6	
22 »	15918	3		Edema locale	37.3	40.1	Inappetenza, malessere, vomito, diarrea.
30 »	15860	5		.....	37.2	37.5	
2 febb.	158.0	7		.....	37.4	57.8	
4 »	15832	10		.....	37.4	37.6	
6 »	15817	13		.....	37.5	37.8	
8 »	15816	15		Di nuovo edema	37.3	37.6	
10 »	15820	18		.....	37.2	38.3	Lieve malessere e qualche dolore.
18 »	15611	22		.....	37.4	37.5	Si mostra ripigliato completamente.
20 »	15720	26		.....	37.3	37.4	
22 »	15640	28		.....	37.3	37.6	
24 »	15518	30		.....	37.4	37.5	
27 »	15422	32		.....	37.2	37.8	
3 marzo	15138	34		.....	37.3	38	
5 »	15236	36		.....	37.4	37.6	
7 »	15232	38		.....	37.3	37.7	
9 »	15200	40		.....	37.2	37.4	

Esperimenti di controllo.

Cavia	318 gr.	1/10 cc.	di tossina,	morta dopo	10 ore
»	324 »	1/20 cc.	id.	id.	21 ore
»	360 »	1/50 cc.	id.	id.	24 ore
»	354 »	1/100 cc.	id.	id.	48 ore
»	362 »	1/150 cc.	id.	sopravvissuta.	

17° Esperimento con tossine dello " streptococcus pyogenes „ (a).

CANE XVIII.

Data della inoculazione	Peso dell'animale	Quantità di tossine inoculate	Tossine	Reazione da parte dell'animale			
				Locale	Temperatura prima della inocul.	Temperatura dopo della inocul.	Generale
1895 15 genn.	gr. 7548	cc.	Prep. secondo il met. di Roux-Yersin. Tenuta la cultura per 30' g. a 37° C. in apposito apparecchio facendola attraversare da una corrente di aria. Le prime inocul. furono fatte senza attenuanti.	.....	37.2		
16 »	7546	1/10		.....	37.1	37.3	
18 »	7548	1/5		.....	37.2	37.8	
20 »	7550	1		Edema forte	37.4	40.2	Malessere, inappetenza
26 »	7442	2		.....	37.3	38.2	
28 »	7428	3		.....	37.6	37.6	
30 »	7401	5		.....	37.5	38.1	
2 febb.	7390	7		.....	37.2	37.8	
4 »	7340	8		Edema accent.	37.4	40.1	Malessere, rifiuto assoluto del vitto, vomito ostinato, diarrea intensissima.
16 »	7325	10		.....	37.3	38	Diarrea appena accentuata però costante fin dal primo attacco.
18 »	7350	13		.....	37.5	37.9	
24 »	7334	16		.....	37.2	37.6	Completamente guarito.
26 »	7395	20		.....	37.3	37.4	
28 »	7412	22		.....	37.4	37.4	
2 marzo	7426	24		.....	37.4	37.3	
4 »	7444	26		.....	37.2	37.5	
6 »	7490	28		.....	37.5	37.4	
8 »	7500	30		.....	37.6	37.4	
10 »	7511	34		.....	37.4	37.6	
12 »	7526	38		.....	37.2	37.4	
14 »	7524	40		.....	37.4	37.4	

Esperimenti di controllo.

Cavia	322 gr.	1/40 cc.	di tossina	morta	dopo	12 ore
»	368 »	1/20 cc.	id.	id.		18 ore
»	425 »	1/50 cc.	id.	id.		24 ore
»	431 »	1/100 cc.	id.	id.		24 ore
»	300 »	1/150 cc.	id.	sopravvissuta.		

Ho voluto sperimentare un altro metodo d'immunizzare gli animali e di ottenerne il siero; cioè quello usato da Viquerat, il quale occupandosi di questo argomento, e proprio per i piogeni, ha tenuto una via tutto affatto diversa.

L'A. ha preparato un siero, che guarisce la infezione da stafilococchi. Egli aggiunge, che il suo siero si dimostrò di una grande virtù immunizzante, imperocchè bastavano 0,20 cc. ad un coniglio del peso di 2500 gr., perchè questo sopportasse più tardi l'inoculazione di 1 cc. di cultura virulenta, di tal che questo siero aveva l'azione di 1 su 12500.

L'A. non ammette alcuna produzione di tossine per opera di questi microrganismi. Sarebbe fuor di luogo discutere di ciò?!

Egli ottiene a questo modo il siero: Dal cavo ascessoide, da lui stesso provocato in un animale, mediante inoculazione di *staphylococcus pyogenes aureus*, estrae il pus in esso contenuto, e dopo v'inietta del triclorura di jodo, l'ascesso si riforma, allora estrae di nuovo il pus riformatosi, e quindi nuova iniezione di tricloruro di jodo; allorchè l'ascesso, così trattato, è in via di guarigione, estrae da esso un liquido sanguigno, che per lui rappresenta il siero curativo, che adopera con buon risultato. Però più tardi egli si servì del metodo di Behring per preparare il siero, e trovò negli animali la seguente scala di ricettività per lo *staphylococcus pyogenes aureus:* cavallo, cane, uomo, vacca, capra, pecora, coniglio, cavia e topo, che è il più resistente di tutti, mentre che il cavallo è il meno.

18° Esperimento. — Ad un cane XIX° del peso di 8685 gr. e ad un coniglio XX° del peso di 2380 gr., inoculai nel connettivo sotto cutaneo, al coniglio $^1/_5$ di cc., al cane 1 cc. di cultura di *staphylococcus pyogenes aureus*, in tutti e due gli animali notai dopo qualche giorno la formazione di due vasti ascessi. La mercè di una siringa completamente sterile aspirai, per quanto potetti, il pus contenuto nella cavità ascessoide, e contemporaneamente, dopo lo svuotamento, v'inoculai una certa quantità di una soluzione di tricloruro di jodo al 1 %. Dopo diversi giorni ripetetti la manovra, e finalmente essendo diminuito il volume dell'ascesso, aspirai da esso poche gocce di liquido giallo rossastro, che esaminato batteriologicamente, lasciò vedere in esso la presenza di cocchi. Questo liquido fu inoculato ad un altro cane e ad un coniglio, e dopo poco, a que-

sti stessi animali praticai una inoculazione con $^1/_2$ cc. di cultura virulente di *staphylococcus pyogenes aureus*, con mia grande maraviglia ad ognuno di essi si sviluppò un ascesso.

Dopo questi risultati ottenuti, confesso di non aver ritentato altre prove, quantunque questo metodo, come dice l'A., nelle sue mani avesse dato così buoni successi; anche perchè la quantità di liquido curativo, che ottenni, era in proporzioni infinitesimali.

Sappiamo che la suppurazione alcune volte è prodotta dall'associazione di diversi piogeni. Partendo da questo concetto ho cercato d'immunizzare animali con culture di pus così come si trova in natura.

Ho esaminato parecchie varietà di pus di ascessi genuini, e mi è stato dato di rinvenire in due di essi, in uno la presenza dello *staphylococcus pyogenes albus* insieme allo *streptococcus pyogenes*, nell'altro lo *staphylococcus pyogenes aureus* e lo *streptococcus pyogenes*.

Con queste due varietà di pus, raccolte con tutte le più scrupolose cautele antisettiche, inficiai diversi recipienti di brodo peptonizzato e zuccherato. Dopo 10 giorni dallo innesto ho compiuto delle ricerche di controllo, mercè culture in placche di questo liquido nutritivo; per il rinvenire degli stessi microrganismi inoculati, mi sono assicurato che essi vivono e si moltiplicano, anche se coltivati nello stesso liquido nutritivo. Con esperimenti sugli animali assodai ancora, che la virulenza di questo terreno va soggetta alle stesse leggi, cioè le tossine col passare dei giorni aumentano di virulenza.

Con questi liquidi, privati dei microrganismi, con il solito metodo, intrapresi le mie ricerche d'immunizzazione. Gli esperimenti, come ho fatto altre volte, li riepilogo nelle seguenti tabelle:

19° Esperimento con tossine della 1ª varietà di pus.

CONIGLIO XXI.

Data della inoculazione	Peso dell' animale	Quantità di tossina inoculata	Età delle tossine	Reazione da parte dell' animale: Locale	Temperatura prima della inocul.	Temperatura dopo della inocul.	Generale
1895	gr.	cc.	gior.				
1° febb.	1740	.....		.....	37.2		
2 »	1742	1/10	1	.....	37.2	38	
4 »	1740	1/5	3	Edema, arrossimento, aumento di volume, ascesso.	37.3	38.8	Malessere, inappetenza, diarrea. La temperat. arriva a 40.2 C. Incisione dell'ascesso. Guarigione.
14 »	1420	1	5	Edema locale, e dopo 8 giorni formazione di un 2° ascesso.	37.4	39.5	Malessere, inappetenza; infine gli stessi fatti come prima. Temperatura a 39.7 C. Incisione dell'ascesso. Guarigione.
26 »	1211	1 1/2	7	.....	37.4	38	
28 »	1227	2	11	.....	37.3	37.6	
2 marzo	1240	2 1/2	15	.....	37.4	37.8	
4 »	1242	3	20	Formazione di un 3° ascesso.	37.5	38.9	Nuovamente malessere e diarrea; la temperatura sale fino a 40.3 C. Incis. dell'ascesso.
19 »	1160	3 1/2	22	.....	37.4	37.9	L'animale è completamente guarito.
21 »	1280	4	26	.....	37.4	37.6	
23 »	1292	4 1/2	30	.....	37.3	37.4	
25 »	1330	5	32	.....	37.2	37.7	
27 »	1364	5	36	.....	37.2	37.4	
29 »	1382	5	38	.....	37.4	37.5	
31 »	1445	5 1/2	40	.....	37.5	37.4	
2 aprile	1467	6	42	.....	37.6	37.3	
4 »	1500	6 1/2	45	.....	37.5	37.4	
6 »	1528	7	48	.....	37.6	37.4	
8 »	1517	7 1/2	50	.....	37.5	37.4	
10 »	1562	8	53	.....	37.4	37.6	
12 »	1640	9	55	.....	37.6	37.5	
14 »	1684	10	60	.....	37.3	37.6	

Il fatto della formazione così ripetuta di ascessi in seguito alle inoculazioni di tossine, e il non aver poi riscontrato nel pus microrganismi, mi fanno pensare, che le tossine da per loro stesse bastano a provocare suppurazione; ma questo è un fatto, che ha bisogno di ulteriori studi sperimentali.

Con le tossine adoperate per il 19° esperimento ho avuto questi risultati di controllo.

Cavia	415 gr.	1/40 cc. di tossina di 60 giorni,		morta in	11 ore
»	823 »	1/50 cc.	idem	idem	18 ore
»	316 »	1/100 cc.	idem	idem	24 ore
»	313 »	1/150 cc.	idem	idem	34 ore
»	350 »	1/200 cc.	idem	sopravvissuta.	

20° Esperimento con tossine della 1ª varietà di pus.

CANE XXII.

Data della inoculazione	Peso dell'animale	Quantità di tossine inoculate	Età delle tossine	Reazione da parte dell'animale			
				Locale	Temperatura prima della inocul.	Temperatura dopo della inocul.	Generale
1895 1 febb.	gr. 9894	cc.	gior.	.....	37.3		
2 »	9895	1/2	1	.....	37.3	37.4	
4 »	9860	1	3	.....	37.3	37.4	
6 »	9840	1/2	6	.....	37.2	39.6	Malessere, diarrea inappetenza, vomito.
10 »	9840	2	9	.....	37.3	37.5	
12 »	9837	3	12	.....	37.3	37.6	
14 »	9820	4	15	.....	37.4	37.6	
20 »	9810	6	20	.....	37.4	38.7	Malessere, inappetenza
22 »	9817	8	24	.....	37.4	37.6	Completamente guarito.
24 »	9820	10	28	.....	37.3	37.4	
28 »	9860	18	32	.....	37.5	37.6	
2 marzo	9854	16	36	.....	37.5	37 4	
6 »	9862	20	40	.....	37.5	37.6	
10 »	9870	23	44	.....	37.5	37.5	
14 »	9884	25	48	.....	37.4	37.6	
18 »	9875	28	52	.....	37.6	37.4	
22 »	9862	32	56	.....	37.5	37.5	
26 »	9865	34	58	.....	37.6	37.5	
28 »	9870	36	60	.....	37.5	37.6	

21° Esperimento con tossine della 2ª varietà di pus

CONIGLIO XXIII.

Data della inoculazione	Peso dell'animale	Quantità di tossine inoculate	Età delle tossine	Reazione da parte dell'animale			
				Locale	Temperatura prima della inocul.	Temperatura dopo della inocul.	Generale
1895 1 febb.	gr. 2853	cc.	gior.	.....	37	.....	
2 »	2852	1/10	1	.....	37	37.2	
4 »	2840	1/5	3	.....	37.1	37.3	
6 »	2780	1	5	.....	37.2	37.2	
8 »	2653	1 1/2	7	Edema locale	37	38.5	Malessere, inappetenza
12 »	2765	2	9	.....	37.1	37.4	
18 »	2726	2 1/2	13	.....	37.2	39.6	Malessere, inappetenza, diarrea.
22 »	2743	3	15	.....	37	37.6	
24 »	2769	3 1/2	17	.....	37.2	37.3	
26 »	2790	4	20	.....	37.2	37.4	
28 »	2810	4	23	.....	37.3	37.4	
2 marzo	2820	4	26	.....	37.2	37.3	
4 »	2840	4 1/2	30	.....	37.4	37.4	
6 »	2832	5	33	.....	37.3	37.4	
10 »	2830	5	35	.....	37.4	37.3	Completamente guarito.
12 »	2841	5	37	.....	37.3	37.5	
16 »	2850	5	40	.....	37.4	37.6	
20 »	2848	5 1/2	43	.....	37.3	37.6	
23 »	2846	5 1/2	45	.....	37.3	37.3	
25 »	2860	6	47	.....	37.4	37.2	
27 »	2858	6 1/2	50	.....	37.3	37.4	
28 »	2857	7	53	.....	37.3	37.3	
30 »	2864	7 1/2	55	.....	37.4	37.4	
1 aprile	2871	8	57	.....	37.2	37.4	
3 »	2849	9	60	.....	37.1	37.3	

Cavia	375 gr.	1/10 cc.	di tossina di 60 giorni,	morta dopo	24 ore
»	327 »	1/20 cc.	id.	id.	24 ore
»	394 »	1/50 cc.	id.	id.	36 ore
»	418 »	1/100 cc.	id.	id.	48 ore
»	381 »	1/150 cc.	id.	sopravvissuta.	

B) Erysipelatis. — Qualche sperimentatore, che si è anche occupato della immunizzazione contro lo *streptococcus pyogenes*, e della virtù curativa del siero degli animali immunizzati, ha visto, che questo siero riesce curativo anche per i processi erisipelatori. A dire il vero per parte mia ho cercato di seguire una via più diretta; cioè mi son servito di culture di *streptococcus erysipelatis*, credendo a questo modo di arrivare più sicuramente allo scopo, ed anche perchè ritengo, come ho dimostrato in un mio precedente lavoro,[1] che questi due streptococchi sono due individualità specifiche.

Ho sperimentato con due varietà di microrganismi dell'erisipela, entrambi isolati da me stesso dall'essudato flottenulare di due inferme, una con erisipola della faccia, in condizioni molto gravi (*a*), ed un'altra con erisipela della coscia (*b*). Le culture furono da me trovate virulentissime, con tutto ciò cercai di aumentarne la virulenza, con successivi innesti sugli animali.

---

[1] *Contribuzione alla etiologia della pioemia, con ricerche comparative sullo streptococcus pyogenes ed erysipelatis.* (Riforma Medica, n. 213, 250, 258, 259, 260, anno 1894.)

22° Esperimento con tossine dello "streptococcus erysipelatis„ (*a*).

CANE XXIV.

Data della inoculazione	Peso dell'animale	Quantità di tossine inoculate	Età delle tossine	Reazione da parte dell'animale: Locale	Temperatura: prima della inocul.	Temperatura: dopo della inocul.	Generale
1895	gr.	cc.	gior.				
1 marzo	11980	.....		.....	37.3		
2 »	11982	1/10	1	.....	37.3	37.6	
4 »	11560	1/2	3	.....	37.4	37.8	
6 »	11320	1	6	Edema ed arrossim.	37.3	39.5	Malessere, inappetenza.
10 »	10570	1 1/2	9	Edema aumentato	37.4	40.3	Malessere, inappetenza, forte vomito e diarrea.
14 »	10880	2	12	.....	37.3	38.6	
16 »	10882	2 1/2	15	.....	37.4	37.9	
18 »	10874	3	19	.....	37.3	38.5	
20 »	10930	4	24	.....	37.4	38.9	
22 »	10864	6	29	.....	37.5	37.9	
24 »	10895	8	32	.....	37.4	37.8	
26 »	10880	10	35	.....	37.3	37.9	
28 »	10790	13	37	Edema	37.4	38.7	Di nuovo malessere e diarrea.
6 aprile	10820	16	39	.....	37.4	37.9	
8 »	10860	19	42	.....	37.3	37.7	Diminuiscono tali fenomeni.
10 »	10950	22	44	.....	37.4	37.6	
12 »	10990	26	46	.....	37.3	37.6	Guarito.
14 »	11137	30	48	.....	37.4	37.5	
16 »	11462	32	50	.....	37.2	37.4	
18 »	11990	34	52	.....	37	37.4	
20 »	11970	36	54	.....	37.1	37.3	
24 »	11964	38	56	.....	37.2	37.2	
26 »	11960	40	58	.....	37.5	37.4	
28 »	11972	43	60	.....	37.4	37.3	
30 »	11954	45	64	.....	37.2	37.3	

23° Esperimento con tossine dello "streptococcus erysipelatis" (*a*).

CANE XXV.

Data della inoculazione	Peso dell'animale	Quantità di tossine inoculate	Età delle tossine	Reazione da parte dell'animale			
				Locale	Temperatura prima della inocul.	Temperatura dopo della inocul.	Generale
1895	gr.	cc.	gior.				
2 marzo	15720	.....		.....	37.2		
8 »	15728	1	1	Forte edema	37.8	39.6	Vomito, diarrea, dolori; rifiuta il vitto.
10 »	14428	1 ½	3	.....	37.2	39.9	Ricomincia il vomito, paralisi del treno posteriore, temp. 40.8 C.
25 »	14230	2	6	.....	37.4	38.7	Guarito.
27 »	13960	3	9	.....	37.8	37.6	
29 »	13650	4	12	.....	37.2	37.8	
31 »	13220	5	15	.....	37.1	37.9	
2 aprile	12980	6	20	.....	37	38.4	
4 »	12625	8	24	.....	37.5	38	
6 »	11845	10	29	.....	36.8	38.2	
8 »	11118	13	32	Edema aumentato	37	40.1	Nuovamente vomito e diarrea sfrenata.
18 »	10960	15	35	.....	37.1	38	Completamente guarito.
20 »	11180	18	37	.....	37.8	37.6	
22 »	11240	22	39	.....	37.2	37.4	
24 »	11872	24	41	.....	37.1	37.3	
26 »	12420	27	43	.....	37.4	37.2	
28 »	12628	30	46	.....	37.2	37.1	
30 »	13215	32	48	.....	37.3	37.4	
2 magg.	13390	34	50	.....	37.4	37.6	
4 »	13827	36	52	.....	37.2	37.5	
6 »	14218	38	54	.....	37.5	37.8	
8 »	14219	40	56	.....	37.8	37.3	
10 »	14690	44	58	.....	37.4	37.4	
12 »	14950	46	60	.....	37.2	37.3	
14 »	1567.	50	62	.....	37.1	37.2	

24° Esperimento con tossine dello "streptococcus erysipelatis„ (*a*).

CAVIE XXVIII E XXIX.

Data della inoculazione	Peso dell'animale	Quantità di tossine inoculate	Età delle tossine	Reazione da parte dell'animale			
				Locale	Temperatura prima della inocul.	Temperatura dopo della inocul.	Generale
1895	gr.	cc.	gior.				
2 marzo	510	.....		.....	37.4		
2 »	512	1/20	1	.....	37.6	37.8	
4 »	510	1/10	3	.....	37.5	37.8	
6 »	500	1/5	7	.....	37.6	37.6	
8 »	480	1	10	.....	37.7	39.8	Malessere, rifiutano il vitto.
16 »	460	1 1/2	13	.....	37.6	37.9	
18 »	442	2	17	.....	37.5	37.8	
20 »	420	2	20	Forte edema	37.4	40.2	Sintomi così gravi da ritenerle morte.
30 »	426	2 1/2	28	.....	37.6	38	Perfettamente guarite.
2 aprile	430	3	27	.....	37.7	37.9	
4 »	460	3 1/2	30	.....	37.6	37.6	
6 »	482	3 1/2	33	.....	37.5	37.6	
8 »	517	4	37	.....	37.8	37.9	
10 »	500	4 1/2	40	.....	37.7	37.8	
12 »	464	5	43	.....	37.6	37.7	
14 »	472	5 1/2	47	.....	37.5	37.6	
16 »	494	6	50	.....	37.4	37.6	
18 »	490	7	53	.....	37.6	37.6	
20 »	485	8	57	.....	37.6	37.6	
24 »	480	9	60	.....	37.4	37.6	

Gli esperimenti di controllo con le tossine di questa varietà (*a*) di *streptococcus erysipelatis* mi hanno dato questi risultati:

Cavia 392 gr. 1/40 cc. di tossina di 60 giorni, morta dopo 16 ore
» 371 » 1/20 cc. idem idem 24 ore
» 380 » 1/50 cc. idem idem 24 ore
» 300 » 1/100 cc. idem idem 36 ore
» 340 » 1/150 cc. idem idem 48 ore
» 350 » 1/200 cc. idem sopravvissuta.

25° Esperimento con tossine dello "streptococcus erysipelatis„ (*b*).

CANE XXVI.

Data della inoculazione	Peso dell'animale	Quantità delle tossine inoculate	Età delle tossine	Reazione da parte dell'animale			
				Locale	Temperatura prima della inocul.	Temperatura dopo della inocul.	Generale
1895 1 marzo	gr. 8793	cc.	gior. 0	.....	37.2		
1 »	8794	1/2	1	.....	37.3	37.9	
3 »	8760	1	3	.....	37.4	37.4	
5 »	8740	3	7	Lieve edema	37.3	38.2	
7 »	8720	5	10	.....	37.5	37.6	
9 »	8754	7	13	.....	37.4	37.8	
11 »	8640	9	17	.....	37.6	37.7	
13 »	8602	11	20	.....	37.6	40.3	Vomito, diarrea, malessere, senso di dolore agli arti posteriori.
28 »	8002	13	23	.....	37.8	38	
31 »	8018	15	27	.....	37.6	37.6	
3 aprile	8028	18	30	.....	37.9	37.9	
5 »	8049	21	33	.....	37.8	37.9	Cessano tali sintomi.
7 »	8092	24	37	.....	37.8	38	
9 »	8270	27	40	.....	37.6	37.6	Guarito del tutto.
11 »	8294	30	43	.....	37.5	37.6	
13 »	8252	32	47	.....	37.6	37.6	
15 »	8320	34	50	.....	37.9	37.9	
17 »	8360	36	53	.....	37.8	37.9	
19 »	8429	38	55	.....	37.6	37.7	
21 »	8437	40	57	.....	37.9	37.9	
23 »	8560	42	59	.....	37.9	37.9	
25 »	8610	44	60	.....	37.6	37.8	
27 »	8710	46	60	.....	37.6	37.7	
29 »	8718	48	60	.....	37.3	37.7	
1 magg.	8710	50	60	.....	37.6	37.7	

26° Esperimento con tossine dello "Streptococcus erysipelatis„ (*b*).

CONIGLIO XXVII.

Data della inoculazione	Peso dell'animale	Quantità di tossine inoculate	Età delle tossine	Reazione da parte dell'animale			
				Locale	Temperatura prima della inocul	Temperatura dopo della inocul.	Generale
1895	gr.	cc.	gior.				
1 marzo	2510			.....	37.4		
1 »	2540	1/10	1	.....	37.3	37.6	
3 »	2520	1/5	3	.....	37.4	37.8	
5 »	2518	1	7	.....	37.2	37.7	
7 »	2510	1 1/2	10	.....	37.3	37.9	
9 »	2500	2	13	Edema locale	37.4	39.4	Malessere, inappetenza.
15 »	2431	3 1/2	17	.....	37.7	38	
17 »	2426	3	20	.....	37.6	38.2	
19 »	2416	2 1/2	23	Forte gonfiore	37.3	40.1	Molto depresso, inappetenza, dolori.
30 »	2360	4	27	.....	37.4	38.6	Lieve malessere.
2 aprile	2272	4 1/2	30	.....	37.5	40.2	
4 »	2232	5	33	.....	37.2	37.9	Guarito.
6 »	2313	6	37	.....	37.3	37.6	
8 »	2310	7	40	.....	37.4	37.7	
10 »	2400	8	43	.....	37.5	37.6	
12 »	2460	9	47	.....	37.6	37.6	
14 »	2480	10	50	.....	37.2	37.4	
16 »	2490	11	53	.....	37.6	37.5	
18 »	2500	13	57	.....	37.3	37.6	
20 »	2497	15	60	.....	37.4	37.3	

Sperimentando, su animali di controllo con le tossine di questa seconda varietà di microrganismo, (*b*) ho notato che:

Cavia 364 gr. 1/10 cc. di tossina di 60 giorni, moriva dopo 23 ore
» 411 » 1/50 cc. idem idem 24 ore
» 436 » 1/100 cc. idem idem 48 ore
» 371 » 1/200 cc. idem sopravvissuta.

IV.

Temporaneità o permanenza per tale immunità, con riguardo ancora alle alterazioni, che possono verificarsi negli organi degli animali immunizzati, ed in quelli curati con il siero antipiogeno ed antierisipelatoso.

a) *Temporaneità o permanenza della immunità.* — Essendomi occupato così lungamente della immunità per i piogeni, ho creduto anche, sperimentare sugli animali immunizzati mediante tossine, o mediante il siero antipiogeno, quanto tempo godono sì gli uni che gli altri di tale privilegio. A tale uopo ho istituito diverse serie di esperimenti:

27° Esperimento con tossine dello "staphylococcus pyogenes aureus„ (*b*) con siero immunizzante.

CONIGLIO XXX.

Data della inoculazione	Peso dell'animale	Quantità di tossine inoculate	Reazione da parte dell'animale: Locale	Temperat. prima della inoculaz.	Temperat. dopo della inoculaz.	Generale
1895	gr.	cc.				
3 genn.	2024	.....	.....	37.3		
3 genn. al 3 marzo	2021	½	.....	37.4	37.5	L'animale era completamente immunizzato.
13 marzo	2082	1	.....	37.4	37.5	L'inoculazione fu tollerata bene.
23 »	2124	1	Edema, forte tumefazione.	37.4	37.7	
12 aprile	2017	1		37.4	37.8	
13 magg.	2019	1	.....	37.4	39.8	Malessere, vomito, inappetenza, diarrea, forte dolore addominale (le inoculazioni furono fatte nella cavità addominale). Morì dopo 5 giorni, cioè il 17 maggio, di peritonite settica. Alla sezione trovai: nell'addome liquido purulento, versamento nella pleura. All'esame batterioscopico assenza di cocchi.
13 »	2002	.....	.....	39.9		
14 »	1780	.....	.....	40.2		
15 »	1652	.....	.....	39.2		
16 »	1545	.....	.....	36.5		
17 »	1420					

28° Esperimento con tossine dello "staph. pyog. aureus,, (*b*) con siero immunizzante.

CONIGLIO XXXI.

Data della inoculazione	Peso dell'animale	Quantità di tossine inoculate	Reazione da parte dell'animale			
			Locale	Temperat. prima della inoculaz.	Temperat. dopo della inoculaz.	Generale
1895	gr.	cc.				
3 genn.	2270	.....	.....	37.2		
5 »	2284	1/10	.....	37.4	.....	Dopo tre mesi era completamente immunizzato.
15 marzo	2260	1	.....	37.3	37.4	L'inoculazione fu tollerata bene.
25 »	2265	1	Edema e tumefazione	37.4	37.5	
15 aprile	2247	1		37.4	37.8	
14 magg.	2243	1	.....	37.4	39.2	L'inoculazione fu intra-peritoneale. L'animale ebbe malessere, vomito, diarrea, dolori addominali. Dopo 4 giorni morì. Alla sezione notai tutte le note di una peritonite settica.
15 »	2234	.....	.....	40.1		
16 »	2210	.....	.....	39.8		
17 »	2150	.....	.....	36.2		
18 »	2121	.....	.....	35.4		

29° Esperimento con tossine dello "staph. pyog. albus,, (*b*) con siero immunizzante.

CONIGLIO XXXIII.

Data della inoculazione	Peso dell'animale	Quantità di tossine inoculate	Reazione da parte dell'animale			
			Locale	Temperat. prima della inoculaz.	Temperat. dopo della inoculaz.	Generale
1895	gr.	cc.				
4 genn.	2325	.....	.....	37.4		
4 »	2325	.....	Dolore, qualche volta gonfiore ad un arto, edema	37.4	37.6	Le inoculazioni fatte, nella cavità peritoneale, ogni 5 giorni non produssero alcun danno; inoculai fino a 15 cc. di tossina per volta.
4 giug.	2310	1		37.3	37.7	
28 luglio	2341	1		37.4	37.6	
29 »	2260	.....	.....	37.4	39.5	
30 »	2210	.....	.....	37.3	38.9	
31 »	2114	.....	.....	37.3	39.9	L'animale morì di peritonite settica. Alla sezione le note cadaveriche confermarono la diagnosi.

30° Esperimento con tossine dello " staph. pyog. albus „ (*b*) con siero immunizzante.

CONIGLIO XXXIV.

Data della inoculazione	Peso dell' animale	Quantità di tossine inoculate	Reazione da parte dell' animale			
			Locale	Temperat. prima della inoculaz.	Temperat. dopo della inoculaz.	Generale
1895 5 genn.	gr. 2400	cc.	.....	37.4		
5 »	2400	.....	.....	37.3	37.8	Le inoculazioni erano fatte, nella cavità peritoneale, ogni 5 giorni, e prolungate per 5 mesi; la massima dose inoculata ogni volta fu di 16 cc.
5 giug.	2427	1	Edema, forte gonfiore, dolore int.	37.2	37.6	
27 luglio	2430	1		37.4	39.2	
28 »	2400	.....	.....	38.8	39.6	
29 »	2318	.....	.....	37.5	39.4	L' animale morì per peritonite settica.

31° Esperimento con tossine dello " staph. pyog. albus „ (*b*) con siero immunizzante.

CONIGLIO XXXII.

Data della inoculazione	Peso dell' animale	Quantità di tossine inoculate	Reazione da parte dell' animale			
			Locale	Temperat. prima della inoculaz.	Temperat. dopo della inoculaz.	Generale
1895 4 genn.	gr. 2720	cc.	.....	37.3		
4 »	2720	.....	.....	37.4	37.5	
4 marzo	2540	1	.....	37.4	37.6	L' inoculazione in questi due mesi fu praticata nel modo solito.
4 mag.	2670	1	Manifestazione di ascesso al sito d'innesto.	37.4	38.6	
dal 14 mag.	.....	5		37.5	37.8	
al 14 giug.	.....	.....		37.6	37.9	
24 luglio	.....	2	Nuovo ascesso	37	39	Morte per infezione generale il 28 luglio.
25 »	.....	.....	.....	37.8	39.5	
26 »	.....	.....	.....	37.9	40	
27 »	.....	.....	.....	37.6	40	
28 »	.....	.....	.....	37.5	40	

31° Esperimento con siero immunizzante e con tossine dello " staphylococcus pyogenes aureus ".

CONIGLIO XXXV.

Data della inoculazione	Peso dell' animale	Quantità di siero inoculato	Provenienza del siero	Quantità di tossine inoculate	Provenienza delle tossine	Reazione da parte dell' animale			
						Locale	Tem. dopo l' innesto del siero	Tem. dopo l' innesto della toss.	Generale
1895 1 febbraio	gr. 2645	cc.	.....	cc.	.....	.....	37.3	.....	
2 »	2646	1	Coniglio II	.....	.....	.....	37.4	37.5	
5 »	2660	5	»	.....	.....	.....	37.5	37.7	
8 »	2680	10	»	.....	.....	.....	37.6	37.7	
12 »	2740	20	»	.....	.....	.....	37.4	37.8	
20 »	2750	.....	»	1	Esemplare (b)	Lieve edema.	37.3	38.5	Malessere.
26 »	2660	.....	»	1	.....	Edema più accentuato.	37.4	39.2	Inappetenza, diarrea.
12 marzo	2676	20	»	.....	.....	.....	.....	.....	
20 »	2680	20	»	.....	.....	.....	.....	.....	
30 »	2650	.....	»	2	.....	Forte edema	37.4	39.5	Forte diarrea, vomito e morte.
31 »	2640	.....	»	2	.....	.....	33.6	39.6	

32° Esperimento con siero immunizzante con tossine dello "streptococcus pyogenes".

CONIGLIO XXXVI.

Data della inoculazione	Peso dell' animale	Quantità di siero inoculato	Provenienza del siero	Quantità di tossine inoculate	Provenienza delle tossine	Reazione da parte dell' animale: Locale	Tem. dopo l' innesto del siero	Tem. dopo l' innesto delle toss.	Generale
1895	gr.	cc.		cc.					
2 aprile	2324	.....	.....	.....	.....	.....	37.3	.....	
2 »	2324	1	Coniglio XII	.....	.....	.....	37.2	37.4	
7 »	2328	5	»	.....	.....	.....	37.3	37.4	
13 »	2315	10	»	.....	.....	.....	37.6	37.7	
21 »	2327	20	»	.....	.....	.....	37.4	37.3	
30 »	2329	.....	»	1	Esemplare (*b*)	.....	37.2	37.6	
6 maggio	2310	.....	»	1	.....	Edema.....	37.4	38	Appena lieve malessere.
10 »	2300	.....	»	1	.....	.....	37.3	38	Inappetenza e diarrea.
20 »	2324	20	»	.....	.....	.....	.....	.....	
25 »	2331	20	»	.....	.....	.....	.....	.....	
30 »	2200	.....	»	2	.....	Forte edema	37.2	37.9	Forte malessere, inappetenza, diarrea e morte, per infezione generale.
14 giugno	2216	.....	»	2	.....	Ascesso	37.3	40	

Da questi esperimenti mi pare poter ritenere, che la immunizzazione (*dei tessuti*), procurata dalla vaccinazione colle tossine, è un fatto duraturo per un certo tempo, e ciò perchè tale immunità poggia su di un cangiamento del tessuto per l'attività cellulare, che si manifesta come reazione allo stimolo esercitato dall'*anticorpo* immunizzante. Invece l'*immunità del siero*, procurata mediante inoculazione di siero (poggiando sul cangiamento del miscuglio di sangue, per l'anticorpo inoculato) è più transitoria dell'altro.

b) *Si verificano alterazioni negli organi degli animali immunizzati, ed in quelli curati con il siero antitossico?* — Come ho detto fin da principio molti autori non solo negano la possibilità di vaccinare gli animali contro le infezioni piogeniche, ma ritengono ancora che gli animali così trattati, vanno incontro ad un progressivo emaciamento, che termina con una cachessia mortale.

I risultati ottenuti dalle mie esperienze finora esposte, e confermate anche più tardi da parecchi altri, sono in disaccordo con quegli autori, che credevano un fatto impossibile il potere immunizzare gli animali contro i piogeni. La dimostrazione poi, che questi animali non vanno incontro a cachessia, non solo appare chiara dai precedenti esperimenti, ma anche da quelli che sarò per esporre. Gli animali, che furono da me sottomessi alla cura immunizzante, non solo vissero per moltissimo tempo, ma non ebbero altro, che delle oscillazioni di peso, delle quali non vale la pena tenerne conto. Ecco altri esperimenti fatti:

33° Esperimento. — Cura per 6 mesi con tossine dello "staphylococcus pyogenes aureus".

CONIGLIO XXXVII.

Data della inoculazione	Peso dell'animale	Quantità di tossine inoculate	Età delle tossine	Reazione da parte dell'animale: Locale	Temperatura prima della inocul.	Temperatura dopo della inocul.	Generale
1894	gr.	cc.	g.				
15 nov.	2179	1/10	1	.....	37.3	37.4	
20 »	2178	1/5	3	.....	37.4	37.6	
25 »	2180	1	7	.....	37.3	37.5	
30 »	2184	1	10	.....	37.2	37.6	
5 dicem.	2160	1 1/2	13	Edema	37.5	38	
10 »	2160	2	17	.....	37.4	38.2	Lieve malessere di breve durata.
15 »	2153	2 1/2	20	.....	37.3	37.4	
20 »	2142	2 1/2	23	.....	37.4	38.6	Inappetenza e diarrea, anche di breve durata.
25 »	2151	3	27	.....	37.6	38	
30 »	2164	3	30	.....	37.2	37.2	
1895 5 genn.	2166	3 1/2	33	.....	37.5	37.6	
10 »	2172	4	37	.....	37.4	37.8	
15 »	2184	4	40	.....	37.5	37.9	Lieve diarrea.
20 »	2173	4 1/2	43	.....	37.6	37.6	
30 »	2171	5	45	.....	37.6	37.5	
5 febb.	2174	5	47	.....	37.4	37.4	
15 »	2185	5 1/2	50	.....	37.5	37.6	
25 »	2170	6	53	.....	37.3	37.7	
5 marzo	2165	7	55	.....	37.2	37.8	
15 »	2178	8	57	.....	37.4	37.4	
25 »	2165	9	60	.....	37.6	37.7	
5 aprile	2172	10	65	.....	37.5	37.8	L'animale gode perfetta salute.

34° Esperimento. — Cura per 6 mesi con tossine dello "staphylococcus pyogenes aureus„.

CONIGLIO XXXVIII.

Data della inoculazione	Peso dell'animale	Quantità di tossine inoculate	Età delle tossine	Reazione da parte dell'animale: Locale	Temperatura: prima della inocul.	Temperatura: dopo della inocul.	Generale
1894	gr.	cc.	g.				
15 nov.	2280	1/10	1	.....	37.3	37.4	
20 »	2280	1/5	3	.....	37.4	37.3	
25 »	2285	1	5	.....	37.2	37.6	
30 »	2279	1 1/2	7	.....	37.5	37.4	
5 dic.	2264	2	10	.....	37.4	37.6	
10 »	2251	3	12	Edema locale	37.3	37.9	Malessere e diarrea.
15 »	2120	4	15	.....	37.2	37.8	
20 »	2132	5	17	.....	37.6	38	
25 »	2164	6	20	.....	37.4	38.2	
30 »	2192	7	23	.....	37.3	37.9	
1895 5 genn.	2215	8	27	.....	37.2	37.8	
10 »	2205	9	30	.....	37.3	37.11	
15 »	2000	11	33	Edema più accentuato	37.2	39.6	Malessere, inappetenza, diarrea.
20 »	2005	13	37	.....	37.4	39.4	L'animale è guarito del tutto.
30 »	2081	15	40	.....	37.4	38	
5 febbr.	2097	17	43	.....	37.4	37.9	
15 »	2170	19	45	.....	37.3	37.8	
30 »	2194	21	47	.....	37.4	37.4	
5 marzo	2230	23	49	.....	37.4	37.5	
15 »	2224	25	51	.....	37.3	35.6	
25 »	2262	27	53	.....	37.2	37.3	
5 aprile	2298	29	55	.....	37.1	37.4	
15 »	2311	31	57	.....	37.2	37.3	
25 »	2310	33	59	.....	37.3	37.6	
5 magg.	2298	35	62	.....	37.4	37.4	
15 »	2290	37	65	.....	37.2	37.2	
20 »	2282	39	70	.....	37.1	37.6	
25 »	2272	40	75	.....	37.3	37.4	Gode buona salute.

35° Esperimento. — Cura per 3 mesi con siero antipiogeno.

CONIGLIO XXXIX.

Data della inoculazione	Peso dell'animale	Quantità di tossine inoculate	Reazione da parte dell'animale			
			Locale	Temperatura prima della inocul.	Temperatura dopo della inocul.	Generale
1895	gr.	cc.				
15 febb.	2234	1	.....	37.4	37.5	
20 »	.....	2	.....	37.3	37.4	
25 »	.....	5	.....	37.2	37.4	
30 »	.....	7	.....	37.4	37.4	Appena un poco di malessere, esaminate le urine non ho notato mai albumina.
5 marzo	.....	9	.....	37.6	37.6	
15 »	.....	12	.....	37.5	37.5	
20 »	.....	15	.....	37.4	37.6	
30 »	.....	17	.....	37.8	37.3	
5 aprile	.....	19	.....	37.2	37.4	
10 »	.....	20	.....	37.6	37.5	Gode buona salute.

36° Esperimento. — Cura per 4 mesi e $^1/_2$ con siero antipiogeno.

CONIGLIO XL.

Data della inoculazione	Peso dell'animale	Quantità di tossine inoculate	Reazione da parte dell'animale			
			Locale	Temperatura prima della inocul.	Temperatura dopo della inocul.	Generale
1895	gr.	cc.				
15 febb.	2328	1	.....	37.3	37.4	
25 »	2328	3	.....	37.4	37.5	
2 marzo	2320	7	.....	37.5	37.6	
15 »	2140	11	.....	37.4	37.6	L'animale non ha sofferto alcun danno, meno un poco di malessere.
25 »	2122	13	.....	37.6	37.6	
2 aprile	2017	17	.....	37.5	37.5	
15 »	2008	20	.....	37.4	37.2	
25 »	2149	23	.....	37.3	37.4	Si mostra già guarito.
5 magg.	2260	27	.....	37.4	37.6	
15 »	2230	30	.....	37.2	37.6	
25 »	2240	33	.....	37.4	37.7	
30 »	2260	37	.....	37.6	37.6	
5 giug.	2268	40	.....	37.5	37.3	Perfettamente sano.

Ho studiato ancora gli organi di questi animali (fegato, rene, ecc.) dal punto di vista istologico, e non ho rilevato altro che delle lesioni di poco valore (qualche volta iperemia) delle quali non vale la pena tener conto.

In riconferma di questi esperimenti vi è il fatto, che animali immunizzati contro altre infezioni, (cavalli immunizzati contro la difteria) possono sopportare ripetuti salassi e ristabilitisi sottostare a nuova cura immunizzante senza danno della loro salute.

V.

Potere preventivo e curativo di questo siero

a) *Del potere neutralizzante in vitro del siero.* — Il fatto, che con piccole quantità di siero si potesse neutralizzare in vitro una nota quantità di tossina, era già assodato per altre infezioni; sicchè ho creduto di occuparmene, anche per parte di questi microrganismi, poichè questo metodo di determinazione è sino ad un certo punto utile, per conoscere il valore del siero.

Ho proceduto a questo modo: A 10 cc. di brodo sterile, aggiungevo 1 cc. di tossina ipertossica, e poi vi mescolavo il siero antitossico, di varia provenienza, in diverse proporzioni; lasciavo tale miscela per 24, 12, 6, 2, 1, $^1/_2$ ora 15, 10, 5 minuti, e ciò senza alcuna influenza; poi di questa miscela ne inoculavo una quantità varia ad animali di controllo. Ho voluto provare anche lo stesso con il siero di animali non immunizzati.

Ho fatto altro: A 10 cc. di brodo sterile mescolavo una nota quantità di cultura di piogeni di fresco preparata, e poi vi aggiungevo una quantità di siero antitossico del pari nota, l'indomani trasportavo una piccola quantità di questa miscela su di agar sterile, che veniva conservato per molti giorni nella incubatrice, e potetti constatare i seguenti fatti:

Provenienza del siero	Quantità di tossine infettante		Quantità del siero neutralizzante	Quantità di miscela inoculata	Animale	Peso	Esito
			cc.	cc.		gr.	
Siero di cane sano..	5 cc.		10	1/5	Cavia	342	Morta
Idem	5 »	dello streptococcus pyogenes (a)	»	1/10	»	358	»
Idem	2 »		»	»	»	427	»
Idem	1 »		»	»	»	432	»
» del coniglio I....	1 »	staph. aur. (a)	1/10	1	»	379	Viva
Idem	» »	» (b)	1/50	1/5	»	423	»
» del coniglio II...	1 »	» (a)	1/20	1	»	368	»
Idem	» »	» (b)	1/50	1/5	»	422	»
Idem	» »	» (c)	1/100	»	»	450	»
» del cane III.....	1 »	staph. aur. (a)	1/10	1	»	412	»
Idem	» »	» (b)	1/20	»	»	368	»
Idem	» »	» »	1/50	»	»	425	»
Idem	» »	» »	1/100	1/5	»	300	Morta
» del coniglio XVII	1 »	staph. ab. (a)	1/10	1	»	418	Viva
Idem	» »	» (b)	1/20	»	»	413	»
Idem	» »	» »	1/50	»	»	421	Morta
» del coniglio VII.	1 »	staph. citreus	1/20	»	»	364	Viva
Idem	» »	»	1/50	1/2	»	372	»
Idem	» »	»	1/100	»	»	413	»
» del cane XII.....	1 »	str. pyog. (a)	1/20	1	»	424	»
Idem	» »	» »	1/50	»	»	436	»
Idem	» »	» »	1/100	»	»	461	»
Idem	» »	» »	1/100	»	»	414	Morta
» del cane XXII...	1 »	pus.....	1/50	»	»	430	Viva
Idem	» »	»	1/100	»	»	421	»
Idem	» »	»	»	1/2	»	368	Morta
» del cane XXIV..	1 »	strept. erys.	1/20	1	»	374	Viva
Idem	» »	» »	1/50	»	»	311	»
Idem	» »	» »	1/100	»	»	345	»

Culture	Quantità di cultura infettante	Quantità di siero neutralizzante	Provenienza del siero	Esito in sviluppo
	cc.	cc.		
Staphylococcus aureus.....	1	1/50	Cane III.....	Negativo
Idem.....	»	1/100	Idem.....	»
Idem.....	»	1/50	Coniglio II.....	»
Idem.....	»	1/100	Idem	»
Idem.....	2	1/100	Idem	»
Idem.....	1	1/50	Coniglio I.....	»
Idem.....	»	1/100	Idem	Positivo
Staphylococcus albus.....	1	1/50	Coniglio V	Negativo
Idem.....	»	1/100	Idem	Positivo
Staphylococcus citreus.....	1	1/50	Coniglio VII....	Negativo
Idem.....	»	1/100	Idem	»
Idem.....	2	»	Idem	»
Idem.....	3	»	Idem	Positivo
Streptococcus pyogenes	1	1/100	Cane XI.....	Negativo
Idem.....	2	»	Idem	»
Idem.....	3	»	Idem	Positivo
Streptococcus erysipelatis....	1	1/50	Cane XXV.....	Negativo
Idem.....	1	1/100	Idem	»
Idem.....	2	»	Idem	»
Idem.....	3	»	Idem	Positivo

b) *Del potere preventivo del siero.* — Dal lato della clinica queste ricerche possono avere un certo interesse. Forse un giorno, le inoculazioni di questo siero potranno riuscire non solo utili nei processi suppurativi, ma anche giovevoli, se praticate prima di un atto operativo qualsiasi, a scopo di evitare un possibile processo suppurativo.

A tal riguardo ho intrapreso le seguenti esperienze:

1° Ad un coniglio, di già immunizzato contro lo *streptococcus pyogenes*, furono fatte due ferite alle regioni laterali del collo, e messo allo scoverto il fascio nerveo-vascolare; dopo avere, ad arte, prodotte varie lacerazioni muscolari, e scollamenti in varie direzioni, e abbandonato per qualche tempo le ferite allo scoverto, fu fatta, nel peggior modo, una sutura con seta, tutt'altro che sterilizzata, come anche tutta l'operazione fu eseguita senza veruna cautela antisettica, con tutto ciò la ferita guarì di prima intenzione.

2° A due piccoli conigli, praticai una inoculazione di 10 cc. ad ognuno di siero di sangue, di un altro animale immunizzato contro lo *staphylococcus pyogenes albus*; un quarto d'ora dopo, la detta inoculazione, furono sottomessi ad una nefrectomia per la via peritoneale. L'addome fu lasciato aperto per un quarto d'ora, i ferri e la seta, della quale mi servii, furono tenuti in precedenza in acqua inquinata con cultura virulenta di *staphylococcus pyogenes albus;* gl'intestini furono garantiti dal raffreddamento mercè pannolini inzuppati di acqua tiepida, del pari inquinati con la stessa cultura; così pure il peritoneo fu ripetutamente bagnato con la stessa acqua. Poscia fu suturato l'addome, e gli animali lasciati a loro stessi.

Di essi uno morì dopo poche ore dell'operazione, ed un altro morì dopo 48 ore; all'autopsia di entrambi non riscontrai nessun focolaio suppurativo; nel primo la morte avvenne per causa, che sfuggì all'osservazione anatomica, grossolana; nel secondo per errore di tecnica, poichè per troppa noncuranza, un'ansa intestinale fu impigliata nella sutura cutanea, e stretta fortemente dal filo di seta, quindi occluso completamente il suo lume.

Dopo questi due insuccessi volli tentare altre prove:

3° A due altri conigli praticai la stessa operazione, previa inoculazione di 10 cc. di siero di animali immunizzati contro lo *staphylococcus pyogenes albus;* completata l'operazione fu fatta una nuova inoculazione di 10 cc. per ogni animale dello stesso siero, e dopo 24 ore altri 10 cc. Dei due animali nefrectomizzati, la ferita guarì completamente, però uno morì dopo

15 giorni, e l'altro visse per parecchio tempo, tanto che me ne servii per altri esperimenti.

4° Pensando, che la nefrectomia per se stessa è un'operazione di non poca entità, che può da sola compromettere la vita dell'animale; ad altri due conigli, di già immunizzati contro lo *streptococcus pyogenes*, praticai una semplice laparotomia, direi quasi esplorativa, e dopo di aver tenuto il cavo peritoneale all'ambiente per qualche tempo, garantendo solo gl'intestini dal raffreddamento, suturai la ferita. Gli animali non ebbero altro, che una elevazione di temperatura di qualche grado, ma dopo 7 a 10 giorni erano completamente guariti.

5° Ad un altro coniglio praticai una inoculazione di 10 cc. di siero di sangue di animali immunizzato contro lo *staphylococcus pyogenes aureus*, e dopo 24 ore dalla prima inoculazione gli praticai una seconda, anche di 10 cc. dello stesso siero, e dopo 36 ore fu sottomesso ad una laporotomia, anche esplorativa, nessun organo fu toccato, solamente il cavo peritoneale rimase aperto per un certo tempo, e tenuto in contatto con pannolini inzuppati di acqua tiepida inquinata. Durante l'atto operativo fu usata la massima negligenza antisettica; indi la ferita suturata, fu lasciata a se stessa. L'animale non ebbe alcuna reazione generale, e dopo 8 giorni era completamente guarito, e la ferita anche del tutto cicatrizzata.

Oltre questi esperimenti, a meglio avvalorare il concetto del potere preventivo del siero da me preparato, mi son servito del metodo di Roux cioè: ad una iniezione di siero, fatta in proporzione del peso dell'animale, facevo seguire dopo 12 ore una iniezione di cultura virulentissima di micrococchi piogeni.

Riepilogo nel seguente quadro gli esperimenti.

Provenienza del siero	Peso delle cavie di controllo	Unità infettante	Quantità di siero neutralizzante	Risultato dell'esperimento
	gr.			
Coniglio I.....	324	0. 25	1/100000	Morta dopo 36 ore
idem.....	337	»	1/50000	» » 4 giorni
idem.....	343	»	1/25000	Viva
idem.....	347	»	1/20000	»
idem.....	352	0. 50	1/20000	»
idem.....	368	»	1/10000	»
Coniglio II.....	378	0. 25	1/100000	Morta dopo 3 giorni
idem.....	390	»	1/50000	Viva
idem.....	394	»	1/35000	»
idem.....	359	»	1/10000	»
idem.....	338	0. 50	1/10000	»
idem.....	326	»	1/10000	»
Cane III.....	380	0. 25	1/100000	Morta dopo 2 giorni
idem.....	370	»	1/50000	» » 18 giorni
idem.....	392	»	»	Viva
idem.....	345	»	1/40000	»
idem.....	382	0. 50	1/10000	»
idem.....	328	»	»	»
Cane XVI.....	360	0. 25	1/100000	Morta dopo 4 giorni
idem.....	374	»	1/50000	Viva
idem.....	365	»	1/10000	»
idem.....	348	»	»	»
idem.....	362	0. 50	»	»
idem.....	340	»	»	»
Coniglio IV.....	345	0. 25	1/100000	Morta dopo 48 ore
idem.....	330	»	1/50000	» » 4 giorni
idem.....	300	»	1/25000	» » 6 giorni
idem.....	360	»	1/20000	Morta dopo 12 giorni

Provenienza del siero	Peso delle cavie di controllo	Unità infettante	Quantità di siero neutralizzante	Risultato dell'esperimento
	gr.			
Coniglio IV.....	364	0.25	1/15000	Viva
idem.....	388	»	1/10000	»
Coniglio V.....	358	0.25	1/100000	Morta dopo 4 giorni
idem.....	366	»	1/50000	» » 7 giorni
idem.....	333	»	1/25000	Viva
idem.....	340	»	1/20000	»
idem.....	350	0 50	»	»
idem.....	391	»	1/10000	»
Coniglio VI.....	300	0.25	2/100000	Morta dopo 8 giorni
idem.....	393	»	1/50000	» » 6 giorni
idem.....	347	»	1/25000	» » 8 giorni
idem.....	385	»	1/20000	Viva
idem.....	364	»	1/15000	»
idem.....	387	»	1/10000	»
Cane XVII.....	330	0.25	1/100000	Morta dopo 5 giorni
idem.....	375	»	1/50000	» » 8 giorni
idem.....	352	»	1/25000	Viva
idem.....	373	»	1/20000	»
idem.....	320	0.50	»	»
idem.....	374	»	1/10000	»
Coniglio VII.....	362	0.25	1/100000	Morta dopo 48 ore
idem.....	389	»	1/50000	Viva
idem.....	345	»	»	»
idem	376	»	1/10000	»
idem.....	332	0.50	»	»
idem.....	354	»	»	»
Coniglio VIII.....	372	0.25	1/100000	Morta dopo 2 giorni
idem.....	362	»	1/50000	Viva

Provenienza del siero	Peso delle cavie di controllo	Unità infettante	Quantità di siero neutralizzante	Risultato dell'esperimento
	gr.			
Coniglio VIII	348	0.25	1/10000	Viva
idem	360	»	»	»
idem	370	0.50	»	»
idem	380	»	»	»
Cavie IX e X	326	0.25	1/100000	Morta dopo 18 ore
idem	390	»	1/50000	» » 8 giorni
idem	356	»	1/25000	» » 6 giorni
idem	335	»	1/20000	» » 8 giorni
idem	384	»	1/15000	Viva
idem	328	»	1/10000	»
Cane XI	342	0.25	1/100000	Morta dopo 52 ore
idem	346	»	1/50000	Viva.
idem	362	»	»	»
idem	356	»	1/10000	»
idem	368	0.50	»	»
idem	312	»	»	»
Coniglio XII	356	0.25	1/100000	Morta dopo 5 giorni
idem	322	»	1/50000	Viva
idem	382	»	1/50000	»
idem	343	»	1/10000	»
idem	368	0 50	»	»
idem	378	»	»	»
Coniglio XIII	372	0.25	1/100000	Morta dopo 8 giorni
idem	334	»	1/50000	» » 10 giorni
idem	314	»	1/25000	Viva
idem	321	»	1/20000	»
idem	347	0.50	»	»
idem	386	»	1/10000	»

Provenienza del siero	Peso dell'animale di controllo	Unità infettante	Quantità di siero neutralizzante	Risultato dell'esperimento
	gr.			
Cane XIV.....	323	0.25	1/1000.0	Morta dopo 8 giorni
idem.....	330	»	1/50000	Viva
idem.....	364	»	»	»
idem.....	372	»	1/10000	»
idem.....	303	0.50	»	»
idem.....	356	»	»	»
Cane XV.....	320	0.25	1/100000	Morta dopo 7 giorni
idem.....	382	»	1/50000	Viva
idem.....	336	»	»	»
idem.....	400	»	1/10000	»
idem.....	300	0.50	»	»
idem.....	342	»	»	»
Cane XVIII.....	326	0.25	1/100000	Morta dopo 8 giorni
idem.....	348	»	1/50000	Viva
idem.....	338	»	»	»
idem.....	390	»	1/10000	»
idem.....	357	0.50	»	»
idem.....	333	»	»	»
Coniglio XXI.....	374	0.25	1/100000	Morta dopo 8 giorni
idem.....	301	»	»	Viva
idem.....	300	»	1/50000	»
idem.....	392	»	1/10000	»
idem.....	322	0.50	»	»
idem.....	365	»	»	»
Cane XXII.....	334	0.25	1/100000	Morta dopo 12 giorni
idem.....	345	»	»	» » 10 giorni
idem..	358	»	1/50000	Viva
idem.....	354	»	1/10000	»

Provenienza del siero	Peso dell'animale di controllo	Unità infettante	Quantità di siero neutralizzante	Risultato dell'esperimento
	gr.			
Cane XXII	346	0.50	1/10000	Viva
idem	360	»	»	»
Coniglio XXIII	385	0.25	1/100000	Morta dopo 60 ore
idem	380	»	1/50000	Viva
idem	302	»	»	»
idem	382	»	1/10000	»
idem	370	0.50	»	»
idem	394	»	»	»
Cane XXIV	324	0.25	1/100000	Morta dopo 48 ore
idem	328	»	1/50000	Viva
idem	300	»	»	»
idem	332	»	1/10000	»
idem	330	0.50	»	»
idem	396	»	»	»
Cane XXV	321	0.25	1/100000	Morta dopo 24 ore
idem	344	»	1/50000	Viva
idem	380	»	1/10000	»
idem	337	»	»	»
idem	352	0.50	»	»
idem	340	»	»	»
Cane XXVI	368	0.25	1/100000	Morta dopo 5 giorni
idem	304	»	1/50000	Viva
idem	376	»	»	»
idem	315	»	1/10000	»
idem	319	0.50	»	»
idem	312	»	»	»
Coniglio XXVII	342	0.25	1/100000	Morta dopo 4 giorni
idem	318	»	1/50000	Morta dopo 8 giorni

Provenienza del siero	Peso dell'animale di controllo	Unità infettante	Quantità di siero neutralizzante	Risultato dell'esperimento
	gr.			
Coniglio XXVII.....	343	0.25	$^1/_{25000}$	Viva
idem	370	»	$^1/_{20000}$	»
idem	381	0.50	$^1/_{20000}$	»
idem	327	»	$^1/_{10000}$	»
Cavia XXVII.....	315	0.25	$^1/_{100000}$	Morta dopo 7 giorni
idem	345	»	$^1/_{50000}$	Viva
idem	344	»	$^1/_{50000}$	»
idem	342	»	$^1/_{10000}$	»
idem	348	0.50	»	»
idem	381	»	»	»

c) *Del potere curativo del siero.* — Gli animali dopo essere stati immunizzati venivano sottomessi ad un salasso, e per vero dire al dissanguamento, poichè trattandosi di animali di piccola mole, non era possibile di praticare più di un salasso, senza comprometterne seriamente la vita; e per di più, servendomi il siero à scopo sperimentale, ne avevo bisogno di una certa quantità.

Il siero venne ricavato nel seguente modo, cosa che avrei dovuto già dire, ma tanto dirla prima o dopo è lo stesso. Dopo di aver raso i peli della regione laterale del collo, e dopo di averla accuratamente disinfettata venivano tagliati i comuni tegumenti, e messo allo scoverto il fascio nerveo-vascolare; isolata la carotide la legavo nella parte superiore, ed al capo inferiore situavo una pinza a pressione, indi incidevo l'arteria nel suo lume, e vi adattavo un'apposita cannula metallica, tagliata all'estremo a becco di flauto, all'altro estremo della cannula adattavo un piccolo e breve tubo elastico, tutto l'appa-

recchio era tenuto prima dell' operazione in una soluzione fisiologica di carbonato di sodio.

Il sangue raccolto in vasi cilindrici, sterili, era tenuto per tre giorni in sito freddo, poichè d' inverno, indi aspirato con pipetta sterilizzata il siero, e aggiuntovi 0,50 % di acido fenico, veniva in ultimo filtrato, per allontanare il precipitato. Il liquido filtrato era di vario colore, dal giallo chiaro al giallo rossastro, ed era mantenuto in luogo fresco in tubulini chiusi alla fiamma ed avvolti in carta nera.

Con questo siero intrapresi diverse ricerche, dal punto di vista di studiare il suo potere curativo, sia contro i processi suppurativi, che erisipelatosi.

Ho sperimentato prima secondo il metodo del Behring, cioè iniettando alle cavie del peso medio di 300 gr. il decuplo della dose minima letale, mescolata al siero in varie proporzioni.

Provenienza del siero	Peso dell'animale di controllo	Quantità di tossine	Quantità di siero	Risultato dell'esperimento
	gr.	cc.	cc.	
Coniglio I.....	332	0.1	0.1	Viva
idem.....	387	»	0.05	»
idem.....	337	»	0.04	»
idem.....	354	»	0.03	»
idem.....	301	»	0.02	»
idem.....	315	»	0.01	»
idem.....	400	»	0.0075	»
idem.....	395	»	0.005	»
idem.....	382	»	0.002	»
idem.....	327	»	0.001	Morta dopo 8 giorni
Coniglio II.....	401	»	0.1	Viva
idem.....	400	»	0.05	»
idem.....	310	»	0.04	»

Provenienza del siero	Peso dell'animale di controllo	Quantità di tossine	Quantità di siero	Risultato dell'esperimento
	gr.	cc.	cc.	
Cane II	317	0.1	0.03	Viva
idem	318	»	0.02	»
idem	325	»	0.01	»
idem	386	»	0.0075	»
idem	403	»	0.005	»
idem	408	»	0.002	»
idem	367	»	0.001	»
Cane III	388	»	0.1	»
idem	322	»	0.05	»
idem	339	»	0.01	»
idem	316	»	0.03	»
idem	345	»	0.02	»
idem	352	»	0.01	»
idem	389	»	0.0075	»
idem	400	»	0.005	»
idem	402	»	0.002	»
idem	300	»	0.001	»
Cane XVI	330	»	0.1	»
idem	418	»	0.05	»
idem	366	»	0.04	»
idem	384	»	0.03	»
idem	336	»	0.02	»
idem	369	»	0.01	»
idem	302	»	0.0075	»
idem	300	»	0.005	»
idem	227	»	0.002	»
idem	348	»	0.001	»
Coniglio IV	382	»	0.1	»

Provenienza del siero	Peso dell'animale di controllo	Quantità di tossine	Quantità di siero	Risultato dell'esperimento
	gr.	cc.	cc.	
Coniglio V	331	0.1	0.05	Viva
idem	313	»	0.04	»
idem	300	»	0.03	»
idem	317	»	0.02	»
idem	258	»	0.01	»
idem	392	»	0.0075	»
idem	400	»	0.005	»
idem	315	»	0.002	»
idem	349	»	0.001	»
idem	352	»	0.1	»
idem	318	»	0.05	»
idem	319	»	0.04	»
idem	400	»	0.03	»
idem	352	»	0.02	»
idem	367	»	0.01	»
idem	383	»	0.0075	»
idem	410	»	0.005	»
idem	338	»	0.002	»
idem	300	»	0.001	Morta dopo 7 giorni
Coniglio VI	420	»	0.1	Viva
idem	334	»	0.05	»
idem	306	»	0.04	»
idem	393	»	0.03	»
idem	358	»	0.02	»
idem	356	»	0.01	»
idem	346	»	0.0075	»
idem	314	»	0.005	»
idem	382	»	0.002	Morta dopo 2 giorni

Provenienza del siero	Peso dell'animale di controllo	Quantità di tossine	Quantità di siero	Risultato dell'esperimento
	gr.	cc.	cc.	
Coniglio VI.....	322	0.1	0.001	Morta dopo 7 giorni
Cane XVII.....	324	»	0.1	Viva
idem.....	394	»	0.05	»
idem.....	365	»	0.04	»
idem.....	327	»	0.03	»
idem.....	307	»	0.02	»
idem.....	304	»	0.01	»
idem.....	340	»	0.0075	»
idem.....	312	»	0.005	»
idem.....	345	»	0.002	»
idem.....	362	»	0.001	Morta dopo 8 giorni
Coniglio VII.....	321	»	0.1	Viva
idem.....	375	»	0.05	»
idem.....	384	»	0.04	»
idem.....	386	»	0.03	»
idem.....	348	»	0.02	»
idem.....	346	»	0.01	»
idem.....	390	»	0.0075	»
idem.....	400	»	0.005	»
idem.....	326	»	0.002	»
idem.....	420	»	0.001	»
Coniglio VIII.....	368	»	0.1	»
idem.....	300	»	0.05	»
idem.....	395	»	0.04	»
idem.....	410	»	0.03	»
idem.....	314	»	0.02	»
idem.....	385	»	0.01	»
idem.....	339	»	0.0075	»

Provenienza del siero	Peso dell'animale di controllo	Quantità di tossine	Quantità di siero	Risultato dell'esperimento
	gr.	cc.	cc.	
Coniglio VIII	372	0.1	0.005	Viva
idem	356	»	0.002	»
idem	320	»	0.001	»
Cavia IX-X	302	»	0.1	»
idem	309	»	0.05	»
idem	300	»	0.04	»
idem	344	»	0.03	»
idem	410	»	0.02	»
idem	369	»	0.01	»
idem	300	»	0.0075	»
idem	402	»	0.005	»
idem	356	»	0.004	»
idem	315	»	0.003	Morta dopo 12 ore
Cane XI	317	»	0.1	Viva
idem	305	»	0.05	»
idem	320	»	0.04	»
idem	300	»	0.03	»
idem	364	»	0.02	»
idem	324	»	0.01	»
idem	332	»	0.0075	»
idem	365	»	0.005	»
idem	326	»	0.002	»
idem	304	»	0.001	»
Coniglio XII	300	»	0.1	»
idem	341	»	0.05	»
idem	315	»	0.04	»
idem	363	»	0.03	»
idem	358	»	0.02	»

Provenienza del siero	Peso dell'animale di controllo	Quantità di tossine	Quantità di siero	Risultato dell'esperimento
	gr.	cc.	cc.	
Coniglio XII.....	304	0.1	0.01	Viva
idem.....	341	»	0.0075	»
idem.....	400	»	0.005	»
idem.....	323	»	0.002	»
idem.....	398	»	0.001	»
Coniglio XIII.....	310	»	0.1	»
idem.....	420	»	0.05	»
idem.....	355	»	0.04	»
idem.....	412	»	0.03	»
idem.....	372	»	0.02	»
idem.....	346	»	0.01	»
idem.....	300	»	0.0075	»
idem.....	320	»	0.005	»
idem.....	361	»	0.002	»
idem.....	416	»	0.001	Morta dopo 8 giorni
Cane XV.....	352	»	0.1	Viva
idem.....	357	»	0.05	»
idem.....	400	»	0.04	»
idem.....	315	»	0.03	»
idem.....	347	»	0.02	»
idem.....	321	»	0.01	»
idem.....	328	»	0.0075	»
idem.....	329	»	0.005	»
idem.....	325	»	0.002	»
idem.....	380	»	0.001	»
Cane XVIII.....	364	»	0.1	»
idem.....	342	»	0.05	»
idem.....	358	»	0.04	»

Provenienza del siero	Peso dell'animale di controllo	Quantità di tossine	Quantità di siero	Risultato dell'esperimento
	gr.	cc.	cc.	
Cane XVIII.....	479	0.1	0.03	Viva
idem..	396	»	0.02	»
idem.....	400	»	0.01	»
idem.....	418	»	0.0075	»
idem.....	351	»	0.005	»
idem.....	315	»	0.002	»
idem.....	343	»	0.001	»
Coniglio XXI.....	368	»	0.1	»
idem.....	370	»	0.05	»
idem.....	320	»	0.04	»
idem.....	300	»	0.03	»
idem.....	364	»	0.02	»
idem.....	324	»	0.01	»
idem.....	320	»	0.0075	»
idem.....	300	»	0.005	»
idem..... ...	364	»	0.002	»
idem.....	332	»	0.001	»
Cane XXII.....	365	»	0.1	»
idem.....	326	»	0.05	»
idem.....	301	»	0.04	»
idem....	300	»	0.03	»
idem.....	341	»	0.02	»
idem.....	315	»	0.01	»
idem.....	363	»	0.0075	»
idem.....	358	»	0.005	»
idem.....	304	»	0.002	»
idem...	342	»	0.001	»
Coniglio XXIII.....	400	»	0.1	»

Provenienza del siero	Peso dell'animale di controllo	Quantità di tossine	Quantità di siero	Risultato dell'esperimento
	gr.	cc.	cc.	
Coniglio XXIII.....	323	0.1	0.05	Viva
idem.....	327	»	0.04	»
idem.....	348	»	0.03	»
idem.....	418	»	0.02	»
idem.....	427	»	0.01	»
idem.....	432	»	0.0075	»
idem.....	345	»	0.005	»
idem.....	348	»	0.002	»
idem.....	347	»	0.001	»
Cane XXIV.....	345	»	0.1	»
idem.....	390	»	0.05	»
idem.....	420	»	0.04	»
idem.....	417	»	0.03	»
idem.....	520	»	0.02	»
idem.....	512	»	0.01	»
idem.....	433	»	0.0075	»
idem.....	343	»	0.005	»
idem.....	349	»	0.002	»
idem.....	427	»	0.001	»
Cane XXV.....	415	»	0.1	»
idem.....	400	»	0.05	»
idem.....	300	»	0.04	»
idem.....	390	»	0.03	»
idem.....	387	»	0.02	»
idem.....	385	»	0.01	»
idem.....	390	»	0.0075	»
idem.....	382	»	0.005	»
idem.....	386	»	0.002	»

Provenienza del siero	Peso dell'animale di controllo	Quantità di tossine	Quantità di siero	Risultato dell'esperimento
	gr.	cc.	cc.	
Cane XXV.....	328	»	0.001	Viva
Cane XXVI.....	317	»	0.01	»
idem.....	345	»	0.0075	»
idem.....	348	»	0.005	»
idem.....	345	»	0.002	»
idem.....	327	»	0.001	»
idem.....	342	»	0.001	»
Coniglio XXVII	346	»	0.1	»
idem.....	359	»	0.05	»
idem.....	375	»	0.04	»
idem.....	400	»	0.03	»
idem.....	351	»	0.02	»
idem.....	300	»	0.01	»
idem.....	320	»	0.0075	»
idem.....	308	»	0.005	»
idem.....	303	0.1	0.002	»
idem.....	332	»	0.001	Morta dopo 5 giorni
Cavie XXVIII e XXIX.	322	»	0.1	»
idem.....	373	»	0.05	»
idem.....	334	»	0.04	»
idem.....	328	»	0.03	»
idem.....	326	»	0.02	»
idem.....	340	»	0.01	»
idem.....	345	»	0.0075	»
idem.....	349	»	0.005	»
idem.....	382	»	0.002	»
idem.....	371	»	0.001	»

Ho voluto insistere ancora con altri esperimenti:

1° A due conigli ho praticato una inoculazione di $^1/_{10}$ di cc. di cultura di *staphylococcus pyogenes albus*, dopo 24 ore al punto della inoculazione ho notato una zona infiammatoria con forte tumefazione. Allora ad uno ho praticato una inoculazione allo stesso sito di 5 cc. di siero anticoccico e dopo 24 ore poichè i sintomi andarono diminuendo in modo cospicuo, praticai una seconda inoculazione con altri 5 cc. dello stesso siero, e dopo altre 24 ore l'animale poteva dirsi guarito.

All'altro coniglio invece volli aspettare 7 giorni dalla inoculazione della cultura, e dopo questo tempo, oltre che la zona infiammatoria era più marcata, la tumefazione era chiara, e alla palpazione lasciava percepire la presenza di una raccolta liquida sottostante, che la mercè di aspirazione con siringa di Provatz mi accertai della natura purulenta di esso. In altro sito del corpo gli praticai sottocutaneamente una inoculazione di 10 cc. di siero anticoccico. Il cavo ascessoide rimase in uno stato stazionario per parecchi giorni, ma poi a poco a poco cominciò a diminuire tale tumefazione, e dopo due mesi non si vedeva che una piccola traccia del primitivo focolaio di suppurazione.

Esperimenti anche più convincenti furono i seguenti:

2° A due cani praticai una inoculazione di 1 cc. di cultura di *staphylococcus pyogenes aureus* nella cavità peritoneale. Gli animali dopo 12 ore ebbero aumento di temperatura, e dopo 24 erano molto abbattuti, finalmente dopo 48 ore erano già in preda a vomito, inappetenza, dolori al minimo palpamento dell'addome, che era teso e di risonanza altamente timpanica. Praticai ad ognuno di essi una inoculazione di 10 cc. di siero, ed avendo riveduto gli animali dopo 48 ore trovai, che uno erasi completamente rimesso, mentre l'altro mostravasi ancora alquanto depresso, ma rivedendolo dopo altre 48 ore lo trovai guarito.

3° Ad un cane praticai anche nella cavità peritoneale una inoculazione con 1 cc. di cultura di *streptococcus pyogenes*, e l'animale dopo 24 ore non mostrava alcuna alterazione, meno una lieve elevazione di temperatura; però dopo 4 giorni i fatti an-

darono diversamente; cioè malessere, inappetenza, vomito, temperatura molto elevata (39.7). Praticai una prima inoculazione con 10 cc. di siero anticoccico, e dopo 12 ore, vedendo che i fatti perduravano e che lo stato dell' animale era poco soddisfacente, gliene praticai una seconda anche di 10 cc. Dopo 24 ore dalla seconda inoculazione il vomito era cessato, la temperatura diminuita, però l' inappetenza persisteva. Volli finalmente praticargli una terza inoculazione di 10 cc. dello stesso siero, ed il giorno dopo notai una spiccata migliorìa, tanto che pigliava una quantità piuttosto generosa di latte (dieta alla quale lo tenevo da parecchi giorni); dopo 6 giorni dall' ultima inoculazione poteva dirsi guarito.

4° A tre conigli e ad un cane praticai al padiglione dell' orecchio una inoculazione di $^1/_2$ cc. di cultura di *streptococcus erysipelatis*, dopo qualche giorno in essi il processo erisipelatoso al punto della inoculazione si manifestò in tutta la sua entità, forte elevazione di temperatura (39.5 — 40.2). Praticai ai tre conigli una inoculazione di 5 cc., ed al cane di 10 cc. di siero antierisipelatoso. Dopo 24 ore rividi gli animali e trovai: uno dei conigli quasi del tutto guarito, la temperatura normale, e la cute quasi del tutto sbiadita, scomparso quasi l' edema. Degli altri due uno era morto; e l' altro ancora abbattuto, tanto che mi convenne praticargli una seconda inoculazione di 5 cc. dello stesso siero, dopo di che l' animale migliorò talmente, che dopo altri tre giorni era ritornato allo stato sano. Il cane ebbe anche una seconda inoculazione di 10 cc. di siero, non potendolo dichiarare guarito dopo la prima; alla seconda però migliorò non poco, e senz' altro trattamento.

VI.

Efficacia del siero antierisipelatoso nelle affezioni settiche puerperali sperimentali.

Le prove cliniche della siero terapia per le infezioni puerperali sono ancora poco numerose. Infatti Charrin e Roger [1]

[1] *Journal des praticiens*, n. 21, 1895 e n. 30 luglio 1895.

hanno, per mezzo del siero immunizzante, curato 8 donne con setticemia puerperale con 7 guarigioni, ed 1 decesso; oltre a questo vi restano ancora quelli di Mannorech già citati.

Non potendo sperimentare il mio siero in puerpere affette da infezione settica, ho cercato di produrre artificialmente tale malattia, per sperimentare il valore curativo del siero da me preparato.

Le opinioni intorno alla etiologia della febbre puerperale oggi pare che siano più concordi. Grosserow,[1] in seguito a ricerche cliniche e ad inoculazioni di culture di *streptococcus erysipelatis* nella cavità peritoneale di conigli, ritiene che questo microrganismo non sia probabilmente il vero fattore della malattia. Al contrario Winchel,[2] dal pus di un ascesso periuterino, in una puerpera, coltivò uno *streptococcus*, che inoculato sotto la cute degli animali diede luogo ad un' erisipela tipica; inoculato nella cavità peritoneale dei conigli, i quali sono più suscettibili delle cavie a questa infezione, diede luogo a setticemia. Doyen[3] tanto nella setticemia puerperale leggera, che nelle forme gravi, ha trovato lo *streptococcous erysipelatis*, il quale può determinare erisipela genuina, così come lo *streptococcus erysipelatis*, isolato dal liquido flittenulare può dar luogo ad una vera febbre puerperale.

Czemetschka[4] dall' osservazione di un caso clinico di febbre puerperale, dopo una polmonite, ammette un' auto infezione per i veleni del *diplococcus pneumoniae*. Widal[5] in 16 casi di febbre puerperale, da lui studiati, ebbe i seguenti risultati. L' infezione puerperale è originata dallo *streptococcus pyogenes*, che si trova sulla muccosa uterina ferita, esso vien trasportato per la via sanguigna e linfatica della ferita della muccosa uterina, e provoca focolai suppurativi in vari organi, come

---

[1] *Erysipel u. Puerperalfieber.* (Arch. f. Gynäkologie, pag. 169. 1887.)

[2] *Zur Lehre von dem internen puerperalen Erysipel.* (Verh. der Deutschen Gesellschaft f. Gynäkologie Congresso, pag. 78.)

[3] *British Medical Journal*, 1888, vol. IX, pag. 93.

[4] *Zur Kenntnis der Patogenese der puerperalen Infektion.* (Prager. Mediz. Wochensch., XIX, n. 19.)

[5] *Étude sur l'infection puerpérale la phlegmosia alba dolens et érysipele.* Paris, 1889.

anche l'utero stesso può cadere in necrosi, e perforarsi senza che si giunga alla formazione di un ascesso, mentre gli altri microrganismi presenti nella cavità uterina, non possono seguire lo stesso decorso dei piogeni. Bumm [1] e Fiessinger [2] ritengono lo stesso, cioè che questa infezione è prodotta dallo *streptococcus erysipelatis*. Favre [3] poi dice di aver rinvenuti in parecchi casi di questa malattia il bacillo della difteria.

Doderlein [4] esaminò un gran numero di secreti vaginali di donne vergini, e lo trovò di reazione fortemente acida, la quale acidità era dovuta alla presenza di un bacillo, dotato di un forte potere fermentativo, ondechè era impossibile lo sviluppo dello *streptococcus pyogenes*. Invece nelle puerpere il secreto è di reazione fortemente alcalino, perciò possibile l'attecchimento dei piogeni. Lo stesso Autore [5] esaminando altro secreto vaginale di malate di febbre puerperale, durante una epidemia in Lipsia, ritiene che questa malattia è dovuta allo *streptococcus pyogenes*, ovvero allo *staphylococcus pyogenes aureus*, od anche all'*albus*. Finalmente lo stesso A. in una terza serie di ricerche [6] riconferma l'opinione, che la malattia è prodotta dai comuni piogeni. Frommel [7] parla di infezione acuta. Steffeck [8] ammette la stessa opinione del Doderlein, cioè che siano i piogeni i veri fattori della malattia, ed è tanto ciò vero, secondo anche Barset e Leon [9] che, allora una inferma può dirsi guarita, quando nel

---

[1] *Ueber die Ausgaben Weiterer Forschungen aus dem Gabiete der puerperalen Wondinfection.* (Arch. für Gynäk., Bd. XXXIV, 1889.)

[2] *Note sur une épidemie des septicemie puerpérale d'origine erysipelateuse.* (Gaz. méd., vol. VI, 1889.)

[3] *Recherches clinique et bacteriologiques sur une épidemie de diphterie puerpérale à la Matérnité de Paris.* (Nouvelle archives de gynecologie, 1890.)

[4] *Das Scheidenseckret und seine Bedentung für das Puerperalfieber*, gr. 8, pag. 84, mit. 5 Tfhe. u. 1 Haluscnett. Leipzig, 1892.

[5] *Ueber die sag. Skleratienkrankheiten der Heidelbure Preisselbeere und der Alpenrose.* (Sep. Abdr. aus d. Methilungen der Naturs. Geselberch in Bern von Jahre, n. 2. 1891.)

[6] *Die Scheidenseckretersulhungen.* (Cent. für Gynekol., n. 1. 1894.)

[7] *Zur Prophylaxe der Wochenbettserkrankungen.* (Deut. Med. Woch., n. 10. 1892.)

[8] *La septicémie puerpérale atténuée, formes cliniques, bacteriologie, traitement.* (Thèse 4, pag. 169. Paris, 1893.)

[9] *Bakteriologische Begründung der Selbstinfektion.* (Zeitschrifte für Gebust. und Gyn., Bd. XX, Hif. 2.)

secreto uterino non si riscontrano più piogeni. Quello che veramente rafferma il concetto di Doderlein è Kronïg [1] circa l'acidità del secreto vaginale normale, e l'alcalinità del patologico, però in questo egli riscontrò gonococchi e mai streptococchi.

Eisenhart [2] in un caso di febbre puerperale ha rinvenuto nel secreto oltre lo *streptococcus pyogenes* anche il *bacterium coli.*

Nello stato attuale adunque pare che si ammetta da tutti, che la febbre puerperale è dovuta alla presenza degli streptococchi, e proprio allo *streptococcus erysipelatis*, cioè allorchè esso viene in contatto colla superficie assorbente del tratto genitale, da essa penetra nei vasi linfatici dell'utero *post-partum*, e dà origine alla malattia nella forma più violenta, e più fatale.

Ecco quale è stato il contributo da me apportato alle ricerche al proposito:

A diversi conigli (femine) inoculai nella cavità uterina, mediante un sottile catetere elastico, una piccola quantità di cultura virulenta di *streptococcus erysipelatis*, però queste inoculazioni riuscirono negative. Allora pensai di far precedere alla inoculazione microbica, delle lesioni sulla muccosa uterina, allo scopo di mettermi quasi nelle medesime condizioni di quello che succede per l'utero nel periodo del puerperio.

Ad una cagna e a diversi conigli (femine) praticai una inoculazione di acqua calda nella cavità uterina, in modo da produrre una scottatura della mucosa, e dopo poche ore feci pervenire nella stessa cavità $^5/_{10}$ di cc. di cultura virulenta di *streptococcus erysipelatis*, diluita in 2 cc. di acqna sterilizzata.

A due altre cagne e a diversi altri conigli (femine) praticai lo stesso trauma uterino, però servendomi, ora di una soluzione caustica di nitrato d'argento, ed ora di ammoniaca; queste inoculazioni furono seguite dopo alcune ore o qualche giorno da altre di culture di *streptococcus erysipelatis.*

Finalmente in altri animali mi servii di questo mezzo, cioè introdussi un piccolo catetere elastico, munito di uno stiletto

---

[1] *Scheidensekretientersuchungen bei 100 Schwangeren Aseptiken der Geburtshilfe.* (Cent. für Gynäkol., n. 1. 1894.)

[2] *Puerperale Infektion mit todlichen ausgang verursacht durch Bacterium coli commune.* (Arch. für Gynäk., Bd. XLVII. 1894.)

metallico con punta tagliente; appena ero sicuro di trovarmi nella cavità uterina, spingevo lo stiletto, in modo da farlo oltrepassare il catetere, ed allora giravo lo strumento in vario senso da provocere dei piccoli traumi della mucosa uterina e dopo ciò ritiravo lo stiletto; per lo stesso catetere facevo pervenire nella cavità uterina la solita quantità di cultura di *streptococcus erysipelatis*, diluita in acqua sterile.

Gli animali erano presi sempre dopo 24 ore da elevazione di temperatura più o meno considerevole; dalla vagina, specialmente nelle cagne, veniva fuori un liquido bianco giallastro di cattivo odore, tutti i genitali esterni erano gonfi, tumefatti, arrossiti. Gli animali rifiutavano il vitto, qualche volta avevano vomito e diarrea, e lasciati a loro stessi morivano dopo 8 o 10 giorni. Alla sezione di questi animali si rilevavano le note caratteristiche di una setticemia peritoneale; qualche volta constatai la presenza di qualche focolaio suppurativo circoscritto in qualche organo, altre volte l'utero si trovava necrosato, e finalmente di raro era addirittura perforato. Qualche altra volta si aveva una difteria della mucosa uterina, la quale era diversa dalla vera, solo etiologicamente, perchè non si rinvenivano che gli streptococchi dell'erisipela solamente.

Al contrario gli esiti erano del tutto diversi, allorchè adoperavo il siero da me preparato. Infatti in alcuni animali, dopo di aver provocato con i mezzi già detti le lesioni uterine, praticavo delle inoculazioni intra uterine di *streptoccus erysipelatis* misto a siero antierisipelatoso, nelle seguenti proporzioni: 0,1 cc. di cultura con 0,1 cc. di siero, ed arrivai fino ed iniettare: 0,1 cc. di cultura con 0,001 cc. di siero, ed anche in questo caso gli animali non ebbero altro, che appena una piccola elevazione di temperatura di breve durata.

Sono stati veramente degni di considerazione i risultati ottenuti: allorchè negli animali, nei quali ho atteso prima che i fatti puerperali fossero manifestati in tutta la loro entità, e poi ho praticato una inoculazione di 5 cc. di siero antierisipelatoso, e qualche volta 10 cc., dopo di che la temperatura, in alcuni scese rapidamente, in altri gradatamente, però sempre l'esito fu la guarigione; così pure i fatti locali, cioè, l'edema, la tu-

mefazione e la secrezione purulenta vaginale andava a poco a poco diminuendo e perdendo gradatamente il cattivo odore.

Un coniglio (femina) così trattato, fu da me, appena guarito, ucciso; ed esaminato l'utero, lo trovai completamente sano, per quanto si poteva vedere ad occhio nudo.

Ad una cagna praticai dapprima due inoculazioni di 10 cc. l'una di siero antierisipelatoso, e poscia la sottoposi alle stesse manovre traumatiche uterine, indi feci pervenire nella stessa cavità 1 cc. di cultura di *streptococcus erysipelatis*, e dopo una terza inoculazione di altri 10 cc. di siero, l'animale non ebbe alcun danno, e non cadde in stato morboso.

Di tutti gli animali, che furono al numero di 18, sottomessi a questi esperimenti non si avverò che un sol decesso, allorchè volli protrarre di molto la inoculazione del siero curativo; ed anche in questo caso infausto, dopo la inoculazione del siero notai diminuzione della temperatura e del secreto vaginale; però il malessere, l'inappetenza, il vomito e la diarrea perdurarono, finchè al 12° giorno l'animale morì, ed alla sezione notai peritonite settica e necrosi di una porzione dell'utero.

Conclusioni

Nel corso di tutte queste mie ricerche, ho avuto occasione di poter studiare diversi fatti, alcuni dei quali erano stati negati, ed altri non ancora dimostrati.

Dai risultati delle mie ricerche, e da ciò che si rileva dalle pubblicazioni di altri, venuti dopo ad un mio lavoro sullo stesso argomento, mi pare di poter ritenere, che la immunizzazione contro i piogeni sia stata da me ottenuta con i metodi descritti, e che il siero di sangue degli animali immunizzati è curativo per altri animali.

Riassumerò in modo categorico i risultati delle mie ricerche, dai quali mi pare di poter ritenere:

1° Che il metodo da me adottato per l'immunizzazione risponde bene, come fu dimostrato anche per altri microrga-

nismi[1] poichè esso mena all'istesso fine con un risparmio di tempo considerevole.

2° Che le culture dei piogeni in primo tempo sono acide, e poi diventano alcaline, e restano di questa reazione, ed è allora che le tossine acquistano un potere ipertossico.

3° Che per ottenere delle tossine ipertossiche, bisogna coltivare i cocchi o in una soluzione di brodo zuccherato, come ho fatto io, ovvero in una soluzione di brodo e siero di sangue umano Roger,[2] (brodo e liquido ascitico), da me non controllato.

4° Che si può arrivare ad immunizzare animali contro i comuni piogeni, e contro lo *streptococcus erysipelatis* la mercè di inoculazioni di tossine virulenti di questi batteri.

5° Che si possono coltivare contemporaneamente nello stesso terreno nutritivo diverse varietà di piogeni; questi non solo si moltiplicano, ma le loro tossine hanno egualmente potere immunizzante, ed il siero, degli animali immunizzati da esse, ha egualmente potere curativo e preventivo contro le stesse.

6° Che i cani, i conigli, le cavie sono suscettibili ad essere immunizzati, però i primi resistono meglio, e reagiscono di più alle inoculazioni delle tossine, ed il siero è più energico.

7° Che, come per le altre immunizzazioni artificiali, anche per quella da piogeni è un fatto transitorio.

8° Che gli animali durante l'immunizzazione, o vanno incontro a fatti reattivi, per i quali possono soccombere, o possono ripigliarsi, ed allora sono capaci di sopportare inoculazioni di grandi dosi di tossine; altre volte poi in tutto il periodo di una non sono côlti da alcuno accidente morboso.

9° Che il siero degli animali immunizzati è dotato di potere neutralizzante in vitro.

10° Che questo siero riesce preventivo e curativo contro i processi pio-settici.

---

[1] Zinno, *Il siero antidifterico a Napoli.* (L'Uffiziale sanitario, 1895.) — De Meis e Parascandolo, *Sull' immunizzazione dei cani contro le tossine difteriche e sul potere curativo del siero di sangue degli stessi.* Prima serie di ricerche, n. 140, 141. Seconda serie di ricerche, n. 207-208. (Riforma medica, 1895.)

[2] *Journal des praticiens,* n. 21. 1895.

11° Che le tossine dello *streptococcus erysipelatis* agiscono egualmente immunizzanti, ed il siero di questi animali riesce del pari preventivo e curativo, tanto per le forme di erisipela circoscritta, che per la forma d'infezione generale.

12° Che le inoculazioni intra uterine di culture di *streptococco erysipelatis*, a mucosa integra. riescono senza alcuno effetto patogeno. D'altra parte se si pratica uno stimolo fisico, chimico o meccanico, da determinarvi un trauma qualsiasi, e poscia vi si fa venire in contatto una minima quantità di cultura, si determinano fatti generali simili a quelli, che si riscontrano nelle infezioni puerperali.

13° Che il siero antierisipelatoso ha potere preventivo e curativo contro i processi puerperali; solo riesce inefficace quando il processo è talmente avanzato, che l'organismo è ridotto in condizioni da non potere più reagire.

Insisterò su questa via, cercando d'immunizzare animali di grossa mole, per poter così disporre di una certa quantità di siero sufficiente per intraprendere esperimenti clinici, se mi si darà l'opportunità.

Anche questa volta sento il dovere di ringraziare il mio affettuoso Maestro prof. Armanni, per avermi concesso di menare a termine queste ricerche, e per i consigli datimi. Nè posso tacere il mio senso di gratitudine verso il prof. Albini, che con la solita cortesia, mi ha permesso di compiere una parte delle ricerche nell'Istituto di Fisiologia.

Napoli, agosto 1895.

DOMENICO CESARE BARTOLINI, *Responsabile.*

INDICE DELL'ANNATA 1895

AJELLO Dott. G. e PARASCANDOLO Dott. C., Contributo sperimentale alla patogenesi dell'uremia ..... Pag. 540
BARBACCI Dott. O., Sulle fini alterazioni istologiche della milza, delle glandule linfatiche e del fegato nell'infezione difterica. — *Parte prima:* Le lesioni spleniche 487
BELFANTI Dott. S., Sulle broncopolmoniti difteriche 278
BORRI Dott. L., Contributo allo studio del meccanismo d'intossicazione per quei veleni che contraggono una combinazione chimica con la materia colorante del sangue 5
BOTTAZZI Dott. F., Sopra alcune modificazioni degli eritrociti in seguito ad iniezioni endovenose di albumosi-peptone 151
BOTTAZZI Dott. F., Ricerche sul metabolismo dei corpuscoli rossi del sangue 363
BOTTAZZI Dott. F., Contributo alla fisiologia della milza 408
BOTTAZZI Dott. F., Di alcune alterazioni determinate dall'asfissia nelle emazie 417
COLZI Prof. F., Contributo allo studio delle anomalie di sbocco degli ureteri e all'innesto degli ureteri in vescica 37
DESSY Dott. S., Nefrite primitiva da staph. pyog. albus 205
DI FRASSINETO Dott. A., Contributo allo studio degli albuminoidi del siero sanguigno 301
DUCCESCHI Dott. V., Sugli albuminoidi del sangue nel cane, in rapporto cogli effetti della tiroidectomia 317
FERRARI Dott. P. L., Sulla struttura della membrana amniotica nei vari mesi della gravidanza 62
GIARRÈ Dott. C., L'urobilinuria nell'età infantile. — Osservazioni cliniche 89
LEVI Dott. G., Delle alterazioni prodotte nel rene dal cloruro di sodio. 426
LUGARO Dott. E., Sulle modificazioni delle cellule nervose nei diversi stati funzionali 159

MALENCHINI Dott. F., Ricerche sopra una epidemia di pneumoniti maligne (Psittacosi?) ..... Pag. 137
PARASCANDOLO Dott. C., Esperimenti siero-terapici contro le infezioni da microrganismi piogeni e contro l' eresipela 568
ROSSI Dott. U., Studio anatomico ed istologico di un caso di idromeningocele sacrale 266
STUDIATI Prof. C. e DADDI Dott. L., Sul tessuto adiposo 223
TRAMBUSTI Dott. A., Contributo allo studio della fisiologia della cellula. (Partecipazione del nucleo alla funzione di secrezione) 194
TRAMBUSTI Dott. A. e COMBA Dott. C., Influenza delle alterazioni del sistema nervoso sulla localizzazione e sul decorso dei processi infettivi 347

B

42.2.
5.

IGAL 332